

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**



**В.М. Семенов**

## **Инфекционные болезни**

**Допущено Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия для студентов учреждений  
высшего образования по специальности «Лечебное дело»  
профиля субординатуры «Общая врачебная практика»**

**Витебск, 2020**

**УДК 616.9 (075)**

**ББК 55.1**

**С-30**

Рецензенты:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» доктор медицинских наук, профессор **И.А. Карпов.**

Заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет» доктор медицинских наук, доцент **Е.Л. Красавцев**

**Семенов В.М.**

**С-30** Инфекционные болезни : учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело» профиля субординатуры «Общая врачебная практика» / В. М. Семенов. – Витебск : ВГМУ, 2020. – 372 с.

**ISBN 978-985-580-003-4**

В учебном пособии освещены новейшие научные данные по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике, лечению и профилактике инфекционных заболеваний. В основу положен синдромальный подход в диагностике и дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний, учтены особенности неотложных состояний при инфекционных болезнях, принципы оказания неотложной помощи, в том числе, и на догоспитальном этапе необходимые для работы врачам общей практики.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских университетов по профилю субординатуры «Общая врачебная практика».

**ISBN 978-985-580-003-4**

**УДК 616.9 (075)**

**ББК 55.1**

© Семёнов В.М

© УО «Витебский государственный  
Медицинский университет», 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страницы
<b>Введение</b>	5
<b>1. Общеинфекционный синдром. Инфекционно-токсический шок Лихорадка неясного генеза.</b>	7
1.1. Общеинфекционный синдром	7
1.2. Инфекционно-токсический шок	8
1.3. Лихорадка неясного генеза	12
<b>2. Сепсис, септический шок</b>	21
<b>3. Заболевания, протекающие с лимфаденопатией</b>	46
<b>4. ВИЧ-инфекция</b>	57
4.1. Этиология ВИЧ-инфекции	57
4.2. Эпидемиология ВИЧ-инфекции	59
4.3. Патогенез ВИЧ-инфекции	62
4.4. Клиника ВИЧ-инфекции	68
4.5. Клиническая картина, принципы диагностики, лечения и профилактики основных оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, типичных для ВИЧ-инфицированных	75
4.6. Диагностика ВИЧ-инфекции	96
4.7. Лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией	99
4.8. Профилактика ВИЧ-инфекции	104
<b>5. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи</b>	111
<b>6. Инфекционные заболевания дыхательной системы</b>	116
6.1. Острый катаральный синдром	116
6.2. Острый тонзиллярный синдром	117
6.3. Острые респираторные вирусные инфекции	121
6.4. Острые пневмонии	140
6.5. Острая дыхательная недостаточность	164
<b>7. Инфекционные заболевания, протекающие с поражением гепатобилиарной системы</b>	173
7.1. Синдромальная диагностика заболеваний печени	173
7.2. Острая печеночная недостаточность	189
7.3. Гепаторенальный синдром	193
7.4. Острые и хронические вирусные гепатиты	197
7.4.1. Гепатит А	198
7.4.2. Гепатит Е	204
7.4.3. Гепатит В	208
7.4.4. Гепатит D	228
7.4.5. Гепатит С	232
7.4.6. Гепатит G	248

7.4.7. TTV-инфекция	250
7.5. Цирроз печени, обусловленный вирусами гемоконтактных гепатитов	252
7.6. Гепатоцеллюлярная карцинома	259
<b>8. Инфекционные заболевания, протекающие с поражением желудочно-кишечного тракта</b>	263
8.1. Основные представители группы инфекционных диарей	263
8.2. Диарейный синдром	266
8.3. Выбор тактики лечения при острых кишечных инфекциях	268
8.3.1. Патогенетическая терапия при кишечных инфекциях	273
8.3.2. Антибактериальная терапия при кишечных инфекциях	279
8.4. Бактериальные кишечные инфекции	285
8.4.1. Шигеллез	287
8.4.2. Сальмонеллез	289
8.4.3. Кампилобактериоз	292
8.4.4. Эшерихиозы	294
8.4.5. Энтероколит, вызванный <i>Clostridium difficile</i>	297
8.5. Вирусные кишечные инфекции	298
8.5.1. Ротавирусная инфекция	298
8.5.2. Норовирусная инфекция	301
8.6. Гиповолемический шок	302
<b>9. Инфекционные заболевания центральной нервной системы</b>	306
9.1. Этиологическая структура инфекционных поражений центральной нервной системы	306
9.2. Синдромы поражения ЦНС: менингит, энцефалит, миелит	313
9.3. Менингококковая инфекция. Острая надпочечниковая недостаточность	323
9.4. Синдром отека-набухания головного мозга	330
<b>10. Карантинные и особо-опасные инфекции. Инфекции тропического пояса</b>	337
10.1. Распространение карантинных и особо опасных инфекций	338
10.2. Особенности этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений особо опасных инфекций бактериальной, и вирусной этиологии	341
10.2.1. Чума	339
10.2.2. Холера	347
10.2.3. Сибирская язва	355
10.2.4. Желтая лихорадка	360
10.2.5. Лихорадка Марбург	361
10.2.6. Лихорадка Эбола	364
10.3. Инфекции тропического пояса	367
Литература	370

## Введение

В настоящее время часто пациенты с инфекционной патологией первично обращаются за медицинской помощью не к инфекционисту, а к врачу общей практики. В связи с этим врач общей практики вынужден заниматься ранней диагностикой инфекционных болезней, оказывать первую врачебную помощь данной категории пациентов, проводить противоэпидемические мероприятия. Несмотря на постепенно внедряемую в клиническую практику автоматизацию диагностического процесса, широкое распространение перспективных лабораторных методов исследования (иммуноферментный, радиоиммунный методы, метод полимеразной цепной реакции и др.), уровень диагностики по-прежнему находится в прямой зависимости от квалификации врача. На современном этапе, как и в более ранний период, врач общей практики остается ключевой фигурой в решении задачи раннего распознавания инфекционных болезней. Основная часть квалифицированных врачей-инфекционистов работает в стационаре, и редко принимает непосредственное участие в первичной диагностике инфекционных болезней. Первичный скрининг инфекционных болезней осуществляется врачами общей практики. Ранняя диагностика инфекционных болезней имеет ключевое значение не только с клинических, но и с эпидемиологических позиций. Если после обращения к врачу пациент с инфекционной патологией не изолирован, продолжает оставаться в коллективе или госпитализируется не по назначению, это практически блокирует всю систему противоэпидемических мероприятий.

Сегодня проблемы инфекционной патологии остаются актуальными, несмотря на существенные достижения мировой науки. По данным ВОЗ инфекционные болезни в XXI веке вновь стремятся к доминирующему положению в структуре общей патологии человека и являются одной из основных причин смерти населения во всем мире. Инфекционные болезни уносят более 13 млн. жизней ежегодно, причем каждый час от них умирают 1500 человек. Причиной большинства смертей от инфекционных болезней являются пневмонии, кишечные инфекции, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты. В Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти, заболевания, инфекционной природы которых либо признана, либо не исключается, относятся к 975 рубрикам из 13 классов. При этом среди всех заболеваний людей 50–60% и более составляют инфекционные болезни. В Республике Беларусь официальной регистрации подлежит 96 нозологических форм инфекционных болезней. Регистрируемые на территории нашей страны инфекционные болезни отличаются по масштабам распространения среди людей. Несомненно, усилия, предпринимаемые человечеством в борьбе с инфекциями, привели к ликвидации и значительному снижению распространенности многих инфекционных заболеваний. Однако природа ставит новые, все более сложные задачи, над решением которых трудятся ученые всего мира.

В условиях амбулаторной практики наиболее успешным алгоритмом диагностической тактики врачей первого звена может быть последовательный путь от симптома к синдрому и от синдрома к болезни. На догоспитальном этапе это оптимальная, если не единственная возможность решения задачи установления предварительного нозологического диагноза. Для этого необходима соответствующая подготовка врача, в частности, знание особенностей семиотики, пропедевтики, первичной дифференциальной диагностики инфекционных болезней. Это и определило необходимость включения в учебное пособие предназначенное для студентов медицинских университетов, обучающихся в субординатуре «Общая врачебная практика» по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» принципов определения основных синдромов, инфекционных болезней, оказания первой врачебной помощи пациентам с инфекционной патологией, в том числе и при неотложных состояниях, которые они должны освоить после обучения на кафедре инфекционных болезней на 6 курсе.

# 1. Общеинфекционный синдром

## Инфекционно-токсический шок. Лихорадка неясного генеза

### 1.1. Общеинфекционный синдром

Клиническим проявлением большинства инфекционных заболеваний является общеинтоксикационный синдром. Более или менее выраженные признаки общеинтоксикационного синдрома настолько часто встречаются при инфекционных заболеваниях, что наличие интоксикации считается одним из четырех характерных признаков инфекционной патологии.

***Общеинтоксикационный синдром характеризуется:***

1. Лихорадкой (т.е. подъемом температуры тела выше нормальных величин). Лихорадка является основным признаком общеинтоксикационного синдрома; как правило, чем выше лихорадка, тем более выражена интоксикация (кроме случая развития инфекционно-токсического шока, когда при максимальной выраженности интоксикации температура тела может быть нормальной или субнормальной). Параллельно высоте лихорадки нарастает тахикардия (ЧСС обычно увеличивается примерно на 10 ударов в минуту при росте температуры на 1°C выше 38°C);

2. Наличием общей слабости, разбитости, повышенной умственной и физической утомляемости, снижения или полного отсутствия аппетита, тошноты, рвоты, головной боли, нарушения сна. Выраженность данных явлений обычно прямо пропорциональна степени повышения температуры тела. Отмечаются также артралгии и миалгии («ломота» в костях, мышцах, суставах, во всем теле), обычно на высоте лихорадки;

3. Характерным внешним видом пациента - гиперемией лица, инъекцией сосудов склер и конъюнктив;

Во время подъема температуры тела пациент обычно жалуется на озноб, сопровождающийся пиломоторной реакцией, соответствующей переохлаждению; при стабилизации температуры тела на повышенном уровне отмечается чувство жара; при снижении температуры, особенно быстром («критическом») отмечается бледность пациента, обильное потоотделение, сердцебиение, тахикардия, снижение артериального давления.

На фоне выраженной интоксикации и высокой лихорадки у детей (особенно недоношенных, а также с ранее развившейся патологией ЦНС, родовыми травмами, хронической внутриутробной гипоксией плода, последствиями ЗЧМТ и т.п.) иногда развиваются явления *нейротоксикоза*: возбуждение, гиперестезия, нарушение сознания и судороги (генерализованные либо локализованные, обычно клонико-тонические). При этом очаговой неврологической симптоматики не наблюдается, при люмбальной пункции ликвор вытекает струей, бесцветный, прозрачный, показатели его не изменены. У взрослых эквивалентным состоянием является *менингизм* - головная боль, тошнота, повторная или многократная рвота, положительные менингеальные знаки, т.е. клиническая картина менингита, развивающаяся на высоте лихорадки.

Причина данного явления - гиперсекреция ликвора, появляющаяся вследствие раздражения токсинами сосудистых сплетений головного мозга, с последующим развитием внутричерепной гипертензии. Характерными особенностями нейротоксикоза и менингизма являются:

1. Редукция симптоматики на фоне успешной и эффективной дезинтоксикационной терапии; исчезновение симптомов при нормализации температуры тела;
2. Отсутствие воспалительных изменений в ликворе, но повышенное его давление, отмечаемое при люмбальной пункции.

Лабораторными подтверждениями наличия общей интоксикации являются:

1. В общем анализе крови - палочкоядерный сдвиг лейкоформулы («сдвиг лейкоформулы влево») и токсическая зернистость нейтрофилов;
2. В общем анализе мочи - незначительная протеинурия, микрогематурия, микролейкоцитурия, наличие единичных гиалиновых цилиндров, у детей - нередко и глюкозы;
3. В биохимическом анализе крови - подъем уровней глюкозы («токсический сахар») и мочевины.

Все указанные изменения результатов общеклинических анализов нормализуются по ходу уменьшения выраженности общей интоксикации.

## **1.2. Инфекционно-токсический шок**

Особое значение имеет инфекционно-токсический шок, который является распространенным видом шока, уступая по частоте кардиогенному и гиповолемическому шоку. Чаще всего инфекционно-токсический шок возникает при инфекциях, которые сопровождаются бактериемией, например, при менингококковой инфекции, брюшном тифе, лептоспирозе и др. Однако он может развиваться при тяжелом течении гриппа, геморрагических лихорадок, риккетсиозов. Значительно реже причиной его могут быть некоторые простейшие, например, малярийные плазмодии и грибы.

Основой патогенетических изменений, реализуемых на уровне мелких сосудов, является поступление в кровь большого количества микробных токсинов. Способствовать этому может разрушение бактериальных клеток при применении антибактериальных средств. Происходит резкий выброс цитокинов, адреналина и других биологически активных веществ. Под действием биологически активных веществ наступает спазм артериол и посткапиллярных венул, что приводит к открытию артерио-венозных шунтов. В таких случаях кровь, сбрасывается по шунтам, не выполняет транспортную функцию, что, в конечном счете, и приводит к ишемии тканей и метаболическому ацидозу. Процесс продолжается выбросом гистамина и одновременно снижается чувствительность сосудов к адреналину. В результате наступает парез артериол, в то время как посткапиллярные венулы находятся в состоянии повышенного тонуса. Кровь депонируется в капиллярах, это приводит к выходу жидкой ее части в межклеточное пространство.



Нередко при инфекционно-токсическом шоке развивается ДВС синдром, что усугубляет нарушения микроциркуляции. В сосудах образуются микротромбы, развивается слайд-феномен (своеобразное склеивание эритроцитов), что способствует нарушению реологических свойств крови и еще большему ее депонированию. В фазу гипокоагуляции при ДВС синдроме появляется склонность к кровотечениям.

Депонирования крови в капиллярах и выход ее жидкой части в межклеточное пространство, приводит к относительной, а затем и абсолютной гиповолемии, уменьшению венозного возврата к сердцу. В свою очередь уменьшение перфузии почек, способствующей резкому падению клубочковой фильтрации, и развившийся отек, приводят к возникновению острой почечной недостаточности. Аналогичные процессы в легких приводят к развитию «шокового легкого», возникает острая дыхательная недостаточность.

При развитии *инфекционно-токсического шока* характерно крайне тяжелое состояние пациента: чрезвычайно выраженная общая слабость, бледность кожных покровов (или их мраморный оттенок) на фоне нормальной или субнормальной температуры тела (т.к. нарушается периферическое кровообращение, и капилляры кожи запустевают, вследствие чего теплоотдача с поверхности кожных покровов существенно снижается). Кожные покровы на ощупь прохладные, выявляется положительный симптом «белого пятна». Закономерно развиваются вначале олигурия, затем - анурия. Отмечаются явления респираторного дистресс-синдрома взрослых: прогрессивно снижается оксигенация крови и нарастает одышка на фоне относительно умеренных физических изменений в легких (жесткое дыхание, единичные сухие незвучные и влажные мелкопузырчатые хрипы). Нарастает тахикардия, и одновременно снижается системное артериальное давление; индекс Альговера («шоковый индекс») растет до 1,0 и более. Пульс становится нитевидным, сниженного наполнения и напряжения. В дальнейшем присоединяются и нарастают расстройства сознания. С учетом клинической картины можно выделить четыре фазы инфекционно-токсического шока (табл. 1).

Инфекционные заболевания могут иметь особенности течения инфекционно-токсического шока.

Так при менингококковой инфекции, геморрагических лихорадках преобладает геморрагический синдром. При гриппе инфекционно-токсический шок чаще всего развивается при присоединении бактериальных осложнений. В тоже время при лептоспирозе инфекционно-токсический шок чаще развивается в период начала применения антибиотиков, за счет разрушения микробных клеток и массивного выхода токсинов в кровь.

Важным диагностическим критерием общеинтоксикационного синдрома является установление данного симптомокомплекса при отсутствии или слабой выраженности признаков, указывающих на ту или иную патологию органов. При этом сочетание проявлений генерализованного инфекционного процесса и симптомов локализованной патологии имеет важное дифференциально - диагностическое значение, т.к. существенно влияет на реше-

ние задачи предварительного диагноза и проведения патогенетической терапии.

Таблица 1. Клиническая классификация инфекционно-токсического шока

<b>Фазы инфекционно-токсического шока</b>	<b>Клинические проявления</b>
Ранняя фаза предшоковая (1 степень)	Артериальная гипотензия может отсутствовать; тахикардия, снижение пульсового давления; шоковый индекс до 0,7 - 1,0; признаки интоксикации: боли в мышцах, боли в животе без определенной локализации, сильная головная боль; нарушения со стороны центральной нервной системы: подавленность, чувство тревоги, или возбуждение и беспокойство; со стороны мочевой системы: снижение темпа мочевыделения: менее 25 мл/ч
Фаза выраженного шока (2 степень)	Критически падает АД (ниже 90 мм рт. ст.); пульс частый (более 100 уд/мин), слабого наполнения; шоковый индекс до 1,0 - 1,4; состояние микроциркуляции, определяемое визуально: кожа холодная, влажная, акроцианоз; тахипноэ (более 20 в минуту); заторможенность и апатия
Фаза декомпенсированного шока (3 степень)	Дальнейшее падение АД; дальнейшее увеличение частоты пульса; шоковый индекс около 1,5; состояние микроциркуляции, определяемое визуально: нарастает общий цианоз; появляются признаки полиорганной недостаточности: одышка, олигурия, иногда появляется желтуха
Поздняя стадия шока (4 степень)	Шоковый индекс более 1,5; общая гипотермия; состояние микроциркуляции, определяемое визуально: кожа холодная, землистого оттенка, цианотичные пятна вокруг суставов; усугубляются признаки полиорганной недостаточности: анурия, острая дыхательная недостаточность, непроизвольная дефекация, нарушения сознания (кома)

При лечении пациентов с инфекционно-токсическим шоком необходимо проводить мероприятия направленные на восстановление микроциркуляции, нормализацию гемостаза, коррекцию метаболического ацидоза, коррекция функций органов, предупреждение и купирование острой дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, детоксикацию.

С этой целью применяются кристаллоидные и коллоидные растворы, причем введение необходимо начинать с кристаллоидных растворов. Кристаллоидные растворы способствуют «разведению» токсинов, что способствует уменьшению их концентрации в крови. Однако введение только кристаллоидных растворов при повышенной проницаемости стенок сосудов мо-

жет привести к нарастанию отека головного мозга, легких и усугубить полиорганную недостаточность. В свою очередь, применение коллоидных растворов способствуют привлечению жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло и уменьшению интерстициального отека, устранению гиповолемии, улучшению реологических свойств крови и детоксикации организма.

Обычно объем вливаемых кристаллоидных растворов (0,9% раствор NaCl, лактосоль) составляет около 1,5 литров, объем вводимых коллоидных растворов (альбумин, реополиглюкин) - не более 1,2 - 1,5 литров для взрослых. Общий объем вливаемой жидкости составляет 4 - 6 л для взрослых (жидкость, полученную перорально). При этом указанием к снижению скорости инфузионной терапии является повышение центрального венозного давления выше 140 мм водного столба. Необходимо отметить, что введение плазмы крови противопоказано из-за возможности образования иммунных комплексов, которые могут ухудшить микроциркуляцию.

В общую терапию при инфекционно-токсическом шоке необходимо включать препараты, обладающие инотропным эффектом (допамин, норадреналин). Допамин (для восстановления почечного кровотока) вводится 50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы, со скоростью введения 18 - 20 кап/мин, для поддержания систолического артериального давления на уровне выше 90 мм рт.ст. Норадреналин вводится с целью вазопрессорного эффекта.

Проводятся ингаляция увлажненного кислорода через носовые катетеры со скоростью 5 л/мин. При ЧДД более 40 в минуту осуществляется эндотрахеальная интубация и ИВЛ.

С целью восстановления кровообращения назначаются глюкокортикостероиды. Обычно применяется преднизолон, в дозе 10 - 15 мг/кг веса, одномоментно возможно введение до 120 мг преднизолона. При положительной динамике дальнейшее введение глюкокортикостероидов повторяют через 6 - 8 часов, при отсутствии положительной динамики, при инфекционно-токсическом шоке 3 - 4 степени проводят повторные введения через 15 - 20 мин. В фазу гиперкоагуляции ДВС синдрома применяют гепарин внутривенно, сначала одномоментно, а затем капельно по 5 тыс ЕД под контролем времени свертывания крови (не более 18 мин).

Как правило, назначается антибактериальная терапия, которая проводится в стационаре, за исключением менингококковой инфекции (антибиотикотерапия начинается на догоспитальном этапе) с учетом наиболее вероятного возбудителя.

Пациенту придают положение с приподнятыми до 15° ногами, проводится катетеризация мочевого пузыря с целью постоянного контроля за диурезом (мочеотделение 0,5 - 1 мл/мин свидетельствует об эффективности терапии).

После стабилизации гемодинамики возможно применение методов экстракорпоральной детоксикации и гипербарической оксигенации.

После выведения пациента из состояния инфекционно-токсического шока необходимо продолжать интенсивную терапию, особенно при возникновении дыхательной, печеночной или почечной недостаточности.

### 1.3. Лихорадка неясного генеза

Нередко одним из поводов обращения пациента к врачу является повышение температуры тела, изолированное или в сочетании с другими признаками (головная боль, общее недомогание, кашель, болевой синдром различной локализации и др.). В такой ситуации задача врача главным образом сводится к определению причины лихорадки и назначению при необходимости адекватной терапии. В подавляющем большинстве случаев причина лихорадки успешно устанавливается на основании рутинного обследования пациента (данные анамнеза, осмотра, клинического анализа крови и мочи, рентгенологического исследования грудной клетки), а лечебная тактика определяется после трактовки полученных данных. Однако в ряде случаев клиническая ситуация оказывается диагностически не столь очевидной и вызывает у врача затруднения в “расшифровке” лихорадки и принятии решения.

Необходимо отметить, что любое повреждение, независимо от его природы, может вызывать комплекс защитно-приспособительных реакций, в состав которых входит лихорадка. Экзогенные пирогены образуются вне организма; ими чаще всего являются бактерии, продукты их жизнедеятельности и токсины. Экзогенные пирогены вызывают высвобождение эндогенных пирогенов – полипептидов, производимых различными клетками организма в большей степени моноцитами-макрофагами. К эндогенным пирогенам относят простагландин E<sub>2</sub>, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, интерлейкин-6, α-интерферон. Помимо моноцитов-макрофагов цитокины могут синтезироваться кератоцитами, эндотелиальными, мезангиальными, эпителиальными и глиальными клетками, а также В-лимфоцитами. Эндогенные пирогены и приводят к лихорадке, вызывая ряд метаболических изменений в терморегуляторном центре гипоталамуса.

По степени повышения температуры тела различают *субфебрильную* (не выше 38°C), *умеренную* (38–39°C), *высокую* (39–41°C) и *чрезмерную*, или *гиперпиретическую* (свыше 41°C), лихорадку.

Лихорадка часто подчиняется суточному ритму колебаний, когда более высокая температура отмечается в вечернее время, а более низкая - в утренние часы.

По продолжительности различают *милолетную* (длительностью несколько часов), *острую* (до 15 дней), *подострую* (15–45 дней) и *хроническую* (свыше 45 дней) лихорадку.

При длительном течении лихорадочного заболевания можно наблюдать различные типы лихорадки, или типы температурных кривых. Это *постоянная*, *ремитирующая*, *интермиттирующая* (перемежающаяся), *гектическая*, *извращенная* и *неправильная* лихорадки.

В зависимости от форм температурных кривых различают *возвратную лихорадку* с четким правильным чередованием лихорадочных и безлихорадочных периодов, и *волнообразную лихорадку* (у пациентов с бруцеллёзом, лимфомой Ходжкина), которая характеризуется постепенным возрастанием, а затем таким же плавным снижением температуры тела.

По скорости снижения различают критическое и литическое падение температуры. Медленное падение температуры, которое происходит в течение нескольких дней, носит название лизиса. Быстрое, часто в течение 5–8 часов, падение температуры тела от высоких значений (39–40°C) до нормальных и даже субнормальных цифр называется кризисом.

Постоянная лихорадка, встречающаяся, например, при крупозной пневмонии и тифопаратифозных заболеваниях, отличается тем, что суточные колебания температуры при ней не превышают 1°C.

При ремитирующей, или послабляющей, лихорадке суточные колебания температуры превышают 1°C, причем в моменты снижения температура не нормализуется, оставаясь повышенной.

Интермитирующая (перемежающаяся) лихорадка также характеризуется суточными колебаниями температуры свыше 1°C, однако, в моменты снижения (обычно по утрам) температура тела падает до нормальных цифр. Чаще регистрируется у пациентов с лимфомой, лейкозами, циклической нейтропенией.

Гектическая, или истощающая, лихорадка, наблюдающаяся, например, при сепсисе, отличается резким подъемом и быстрым спадом температуры до нормальных или субнормальных значений, так что суточные колебания температуры достигают 4–5°C. У некоторых пациентов такие температурные скачки («свечи») возникают несколько раз на протяжении суток, значительно ухудшая состояние пациентов. Может встречаться у пациентов с абсцессами, милиарным туберкулезом, лимфомами, лейкозами.

Извращенная лихорадка проявляется изменением обычного суточного ритма температуры, так что более высокая температура регистрируется в утренние часы, а более низкая - в вечерние (сепсис, ВИЧ-инфекция).

Неправильная лихорадка характеризуется отсутствием видимых закономерностей в суточных колебаниях температуры тела.

Возвратная лихорадка характеризуется правильным чередованием лихорадочных периодов и периодов апиреksии (безлихорадочных). Классический пример возвратной лихорадки - температурная кривая при малярии (лихорадочные пароксизмы, повторяющиеся каждые 48 или 72 часа).

Продолжительность лихорадки наряду с ее уровнем является одним из критериев, определяющих диагностический подход в различных ситуациях повышения температуры. Ситуации, при которых лихорадка является основным или единственным признаком заболеваний, диагноз которых остается неясным после проведения обследования, обозначается термином "лихорадка неясного генеза" (ЛНГ). В основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением. При этом хорошо известен синдром ЛНГ, критериями

которой являются: температура  $38,3^{\circ}\text{C}$  и выше; длительность лихорадки не менее 3 недель; неясность диагноза после рутинного обследования.

С целью соблюдения критериев повышения температуры тела  $>38,3^{\circ}\text{C}$ , необходимо установить - как, чем и при каких обстоятельствах пациент осуществлял измерения: какой тип термометра использовал (ртутный, жидкокристаллический, электронный, инфракрасный), как проводил измерение (во рту, на лбу, под мышкой, в прямой кишке), в какое время суток и с какой частотой осуществлялось измерение, а также условия и методы измерений. При этом следует попросить показать, как измерялась температура. Наименее точное измерение - под мышкой (температура, как правило, ниже базовой на  $\approx 0,8^{\circ}\text{C}$ ). В ротовой полости уровень температуры ниже на  $\approx 0,5^{\circ}\text{C}$ , а в прямой кишке на  $\approx 0,5^{\circ}\text{C}$  выше базового уровня. Жевание резинки непосредственно перед измерением и курение табака повышает температуру в ротовой полости. В идеале, измерения следует проводить несколько раз в день в течение нескольких дней и одновременно измерять частоту пульса. Необходимо подчеркнуть, что нормальный диапазон температуры тела переменный и показывает разницу в суточном, сезонном, менструальном циклах и зависит от пищевого статуса.

Как правило, пациенты с лихорадкой наблюдаются амбулаторно на протяжении ограниченного срока (обычно не более 3 недель), если позволяет его состояние, и отсутствуют проявления соматической патологии или декомпенсации имеющегося хронического заболевания. Если же за указанный период наблюдения нормализации температуры (спонтанно или под влиянием антимикробной терапии) не происходит, а причина лихорадки продолжает оставаться неясной, то такая клиническая ситуация трактуется как ЛНГ, что является основанием для разработки специальной программы диагностического поиска.

Основу диагностической программы составляет продолжительность лихорадки при отсутствии каких-либо дополнительных проявлений заболевания. Крайне важным аспектом является оценка эпидемиологической ситуации (окружение пациента, пребывание его за границей, время эпидемий и вспышек вирусных инфекций и т.д.). В напряженной эпидемиологической обстановке (острые респираторные вирусные, кишечные и другие инфекции) проблема лихорадящего пациента в амбулаторной практике приобретает особое значение. Однако не следует переоценивать эпидемиологический фактор и всегда помнить о других причинах лихорадки. Конечно, у обратившегося по поводу лихорадки пациента во время эпидемического подъема инфекционных заболеваний возрастает вероятность инфекционного заболевания, что как бы упрощает диагностический поиск, но всегда таит в себе опасность диагностических ошибок при игнорировании иных возможных причин лихорадки. При резко увеличивающемся потоке лихорадящих пациентов в условиях дефицита времени и ограниченных диагностических возможностей затруднительна трактовка клинической ситуации, что и повышает риск ошибок в принятии решения. В любой ситуации, диагностический поиск при ЛНГ должен включать наиболее информативные диагностические методы.

Различают четыре категории потенциальной этиологии ЛНГ:

- классический подтип
- внутрибольничный подтип
- иммунодефицитный (нейтропенический) подтип
- ВИЧ-ассоциированный подтип

В таблице 2 представлены основные характеристики четырех категорий ЛНГ. В ряде случаев ЛНГ может возникать при приеме лекарственных средств (таблица 3). У каждого пациента с ЛНГ необходимо уточнить информацию о предшествующем приеме лекарственных средств. Важность этой информации связана с тем, что лихорадка в структуре побочных реакций на лекарственные средства занимает 3-5%, причем нередко является единственным проявлением гиперчувствительности к ним. Необходимо учитывать, что лихорадки, связанные с приемом лекарственных средств могут возникать через различные промежутки времени (дни, недели) после применения и, как правило, не иметь никаких специфических признаков, позволяющих отличать их от лихорадок другого происхождения. Единственным признаком лихорадки при приеме лекарственных средств следует считать ее исчезновение после отмены.

При этом нормализация температуры происходит не всегда в первые дни, а нередко через несколько дней после отмены. Если лихорадке на протяжении недели после отмены лекарственного средства сохраняется, ее лекарственная природа маловероятной.

При проведении дифференциальной диагностики у лихорадящих пациентов врачу общей практики необходимо знать клинические проявления, особенности течения не только многочисленных заболеваний внутренних органов, но клинические особенности заболеваний, являющихся компетенцией инфекционистов, фтизиатров, гематологов, онкологов, невропатологов и нейрохирургов (таблица 4).

При этом сложность возрастает в связи с тем, что не существует прямой зависимости между высотой лихорадки и объективно обнаруживаемыми данными.

При проведении диагностического поиска причины ЛНГ необходимо проанализировать анамнестические сведения, провести тщательный клинический осмотр пациента и выполнить простейшие лабораторные исследования. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на профессию пациента, посещение других стран (страна и условия проживания), контакты, перенесенные заболевания, аллергические реакции в прошлом, предшествующий прием медикаментов, проведенные вакцинации, характер сексуальной жизни (наличие незащищенных сексуальных контактов), употребление инъекционных наркотиков, наличие ревматических заболеваний у родственников, стоматологические вмешательства. Необходимо уточнить характер лихорадки (уровень температуры, тип кривой, наличие ознобов). Крайне важны сведения эпидемиологического анамнеза для диагностики паразитарных лихорадок (трихинеллез, токсоплазмоз и др.), учитываются типичные клинические проявления. Для подтверждения диагноза, его верификации применяют

ся специальные методы диагностики, характерные для конкретной паразитарной инфекции. Определенное значение придается эозинофилии крови. Эпидемиологический анамнез важен для выявления экзотических (тропических) болезней, часто протекающих на ранних стадиях с лихорадочным синдромом.

Таблица 2. Основные характеристики категорий лихорадки неясного генеза

Подтипы ЛНГ	Критерии	Этиология
Классический	Температура $>38.3^{\circ}\text{C}$ Продолжительность $>3$ недель Наличие как минимум трех амбулаторных визитов к врачу или проведение трех суток в стационаре	Инфекции, злокачественные опухоли, коллагеновые сосудистые заболевания
Внутрибольничный (нозокомиальный)	Температура $>38.3^{\circ}\text{C}$ Начало лихорадки в стационаре, $\geq 24$ часов от поступления. Отсутствие диагноза после трех суток поиска	Энтероколит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> (антибиотик-ассоциированная диарея), лекарственно-индуцированная лихорадка, легочная эмболия, септический тромбофлебит, синусит
Иммунодефицитный (нейтропенический)	Температура $>38.3^{\circ}\text{C}$ Абсолютное количество нейтрофилов $\leq 500$ кл в $\text{мм}^3$ Отсутствие диагноза после трех суток поиска	Оппортунистические бактериальные инфекции (то есть инфекции бактериальными возбудителями, не вызывающими болезней у людей с сохранным иммунитетом), аспергиллез, кандидоз, герпетическая инфекция
ВИЧ-ассоциированный	Температура $>38.3^{\circ}\text{C}$ Продолжительность $> 4$ недель для амбулаторных больных, $> 3$ -х дней для стационарных больных Подтвержденная ВИЧ-инфекция	Цитомегаловирус, микобактериальная внутриклеточная инфекция (специфическая инфекция ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа), пневмония, вызванная <i>Pneumocystis carinii</i> , лекарственно-индуцированная лихорадка, саркома Капоши, лимфома

При осмотре пациента оценивается состояние кожи, лимфоузлов, слизистых оболочек, небных миндалин, венозной и артериальной системы, легких, печени, селезенки и суставов. Тщательный клинический осмотр помогает обнаружить пораженный орган или систему, на что в последующем должен быть направлен поиск причины лихорадочного синдрома.

Необходимо выполнить простейшие лабораторные исследования, включающие: общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов, общий анализ мочи, исследуются общий белок и белковые



фракции, сахар крови, уровень билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы, мочевины.

Таблица 3. Лекарственные средства, способные вызывать лекарственно-индуцированную лихорадку

Группа лекарственных средств	Причина лихорадки
Препараты с холинолитическим действием: атропин и другие препараты белладонны, трициклические антидепрессанты, нейролептики, антипаркинсонические средства, антигистаминные средства	Уменьшение секреции потовых желез, уменьшение теплоотдачи
Антимикробные лекарственные средства: пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, тетрациклины, изониазид, нитрофураны и др. Противоопухолевые средства (блеомицин, гидроксимочевина, даунорубицин, хлорбутин, L-аспаргиназа, 6-меркаптоурин и др.)	Высвобождение пирогенов из клеток микробных тел, клеток хозяина или опухолевых клеток при их гибели
Наркотические анальгетики, препараты лития, этанол	Увеличение теплопродукции при психомоторном возбуждении
Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО, стрихнин, лидокаин, камфора, коразол, кофеин, изониазиды, препараты лития	Интенсивный мышечный спазм вследствие судорог, резкое увеличение теплопродукции
Тироксин и другие гормональные препараты щитовидной железы	Повышение основного обмена и теплопродукции
Адреналин, норадреналин, фенамин, кокаин, карбамазепин, галоперидол, хлорпромазин, эфедрин, мезатон,	Стимуляция терморегулирующего центра, сужение сосудов кожи и подкожно-жировой клетчатки, уменьшение теплоотдачи

По мере увеличения у пациента длительности лихорадки и при отсутствии каких-либо дополнительных клинических проявлений заболевания вирусная природа лихорадки становится менее вероятной и возрастает вероятность бактериальной инфекции, либо неинфекционного генеза лихорадки (злокачественные опухоли, системная патология, медикаментозное лечение и др.). В таких случаях пациента госпитализируют для дальнейшего обследования с целью расшифровки природы лихорадки.

Всем лихорадящим пациентам с ЛНГ назначаются исследования, направленные на исключение наиболее вероятных инфекционных причин длительной лихорадки: посев крови на гемокультуру, серологические исследования (определение специфических антител к возбудителям брюшного тифа/паратифов, сыпного тифа, сифилиса, ВИЧ), мазок и толстая капля крови на малярию. При наличии эпидемиологических или клинических показаний

проводится лабораторная диагностика иерсиниоза, Лайм-боррелиоза, цитомегаловирусной инфекции, инфекционного мононуклеоза, туляремии, бруцеллеза, токсоплазмоза. В перечень необходимых исследований включены также рентгенография органов грудной клетки и электрокардиография.

Таблица 4. Основные причины лихорадки неясного генеза

<b>Инфекции</b>	<b>Аутоиммунные заболевания</b>
Туберкулез (особенно внелегочный)	Ревматическая полимиалгия
Абсцесс брюшной полости	Ревматоидный артрит
Абсцесс малого таза	Болезнь Стилла у взрослых
Эндокардит	Височный артериит
Остеомиелит	Воспалительные заболевания толстого кишечника
Синусит	Синдром Рейтера
Цитомегаловирус	Системная красная волчанка
Вирус Эпштейн-Барр	Васкулиты
Вирус иммунодефицита человека	<b>Злокачественные опухоли</b>
Лайм-боррелиоз	Лимфома
Простатит	Хронический лейкоз
<b>Прочее</b>	Почечно-клеточная карцинома
Лекарственно-индуцированная лихорадка	Метастатический рак
Осложнения цирроза	Рак печени
Тромбоз глубоких вен	Рак толстого кишечника
Гепатит (алкогольный, гранулематозный или волчаночный)	Рак поджелудочной железы
Саркоидоз	Саркома
	Миелодиспластический синдром

При подозрении на наличие генерализованной бактериальной инфекции, о чем могут свидетельствовать лабораторные данные (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость нейтрофилов), необходимо провести посев крови на стерильность. Необходимо отметить, что забор крови на стерильность не регламентируется ни временем суток, ни приемом пищи. Нужно делать неоднократные заборы (до 5 в течение суток), особенно в период подъема температуры тела. Наиболее часто ЛНГ инфекционной этиологии наблюдается при сепсисе и первичном инфекционном эндокардите. Особенно опасно пропустить у пациента менингококковую инфекцию.

Наличие у пациента фонового, хронического заболевания, позволяет предположить причину лихорадки. Так, лихорадка у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких или хроническим пиелонефритом может указывать на обострения указанных заболеваний. Высока вероятность бактериальной инфекции у пациентов с такими заболеваниями, как сахарный

диабет, хронический лимфолейкоз и у лиц, длительно принимающих глюкокортикостероидные гормоны или иммунодепрессанты (ревматоидный артрит, СКВ, бронхиальная астма и др.).

Если после проведенного обследования не выявлена патология какой-либо системы или конкретного органа, необходимо дальнейший поиск проводить целенаправленно по оптимальной программе. В таких случаях необходимо перейти к следующему этапу поиска.

В случаях, когда системные поражения соединительной ткани протекают моносимптомно (болезнь Стилла у взрослых, узелковый периартериит, СКВ, ревматоидный артрит) у пациентов может длительно наблюдаться лихорадка, поэтому в плане дифференциальной диагностики необходимо проведение исследования крови на ревматоидный фактор, волчаночные клетки, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, иммуноглобулины. Иногда проводится кожно-мышечная биопсия. Необходимо отметить, что лихорадка у пациентов с СКВ или ревматоидным артритом часто может иметь неинфекционную природу и быть одним из проявлений обострения заболевания. Таким образом, характер фоновой патологии определяет направление диагностического поиска.

В случае длительной лихорадки, без данных, указывающих на инфекционную природу заболевания, исключения сепсиса и инфекционного эндокардита, повышения СОЭ и наличия умеренной анемии необходимо проводить обследование для исключения опухолевого процесса или системных поражений соединительной ткани. Нередко соматические лихорадки протекают на фоне потери массы тела, отчетливого повышения СОЭ, изменений других лабораторных показателей.

С целью исключения злокачественных опухолей можно применить ультразвуковое исследование внутренних органов и специальные рентгенологические методы исследования (холецистография, экскреторная урография, ирригоскопия и др.), эндоскопическое исследование желудка и кишечника, радиоизотопное сканирование печени. В ряде случаев необходимо провести ангиографическое исследование органов брюшной полости или забрюшинного пространства, сцинтиграфию, компьютерную томографию.

Крайне редко имеют место случаи, когда, несмотря на проведение всесторонних исследований и применения доступных методов, консультаций специалистов, причина лихорадки остается неясной. В такой ситуации предварительный диагноз устанавливается по клиническим и лабораторным данным и проводится дальнейшее наблюдение за пациентом в динамике. При возникновении новых симптомов осуществляется дополнительное обследование.

Поиск причины ЛНГ всегда трудная и ответственная задача. При этом установление ошибочного диагноза приводит к неправильной врачебной тактике и, в конечном счете, может привести к непоправимым последствиям. В связи с этим в каждом случае ЛНГ врач не должен рассчитывать на результаты бессистемно проведенных многочисленных исследований, а опираться на факты и логику, придерживаться схемы диагностического поиска.

В большинстве случаев у пациентов с лихорадкой приходится снижать повышенную температуру. Однако до настоящего времени данный вопрос остается дискуссионным. Необходимо отметить, что при лихорадке сосудодвигательный центр вызывает вазоконстрикцию. При этом происходит шунтирование периферического кровотока, снижается обычная теплоотдача и как результат повышается температура тела. В свою очередь увеличению мышечной теплопродукции способствует озноб. Многочисленные экспериментальные данные показали, что защитные механизмы организма усиливаются с ростом температуры. Это выносится как аргумент в пользу того, что подавлять лихорадку не следует. При лихорадке активируются ферменты, угнетающие репродукцию вирусов, увеличивается продукция интерферона, замедляется процесс размножения бактерий (при температуре 40°C и выше могут даже погибать некоторые микробы).

В тоже время, клинически положительный эффект лихорадки не подтверждается (исключение составляют работы по гипертермической терапии сифилиса).

## 2. Сепсис, септический шок

Сепсис – угрожающая жизни острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. В простом изложении, сепсис – это угрожающее жизни состояние, при котором действия организма в ответ на инфекцию начинают разрушать собственные органы и ткани. Клиническая и биохимическая картина сепсиса может быть изменена сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями, вмешательствами и принимаемыми медикаментами. В свою очередь, органная дисфункция – остро возникшая дисфункция в связи с инфекцией, включающая повышение тяжести полиорганной недостаточности от исходного значения по SOFA (шкала последовательной оценки органной недостаточности (вероятности сепсиса), от англ. “Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment”)\* на 2 и более баллов (исходный уровень ОД по SOFA может быть взят за нулевое значение в случае неизвестного анамнеза по хроническому заболеванию).

Септический шок – клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию и требующей введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД) более 65 мм рт. ст.

Сепсис как нозологическая единица составляет до 2 % поступлений в стационар и 10-37 % пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Будучи крайне тяжёлым для коррекции состоянием, сепсис ожидаемо является основной причиной летальных исходов в ОРИТ (25-35 % случаев смерти при сепсисе, 40-60 % при септическом шоке). Среди выживших пациентов треть погибает в течение последующих 6 месяцев, ещё треть нуждается в постоянном уходе.

В зависимости от страны показатель смертности варьирует, достигая значения более 50 %, но не снижается ниже 30 % даже в развитых странах (таблица 5). Эти расчёты основаны только на данных стран с высоким уровнем доходов, в странах с низким и средним уровнями доходов, несомненно, данные показатели будут ещё выше.

Экономические затраты, связанные с сепсисом, превышают 24 миллиарда долларов США, что составляет 6,2 % от всех расходов на оказание стационарной медицинской помощи. Стоимость полного курса лечения 1 пациента с сепсисом в среднем составляет свыше 20 тысяч долларов США.

Согласно оценкам, каждый год сепсис поражает 3 миллиона новорождённых и 1,2 миллиона детей. Три из десяти случаев смерти в результате неонатального сепсиса предположительно вызваны мультирезистентными патогенами. Каждая десятая смерть в связи с беременностью и родами происходит по причине материнского сепсиса.

Этиологическая картина сепсиса весьма разнообразна и представлена бактериями, грибами, простейшими и вирусами. В то же время она значи-

тельно варьирует между странами, городами, больницами и даже отделениями внутри одного стационара.

Таблица 5. Эпидемиология сепсиса

Страна	Случаи в ОРИТ, %	Смертность, %	Число случаев на 100 тыс. населения
США	9,4	46	–
Франция	14,6	35	74
США	10,5	34	80
Великобритания	27	46,3	51
Австралия и Новая Зеландия	11,8	37,5	77
Германия	11	55	110
Польша	16	54	34

Профиль отделения, качество оказания медицинской помощи, политика персонала в отношении контроля антибиотикорезистентности вносят существенный вклад в этиологическую структуру инфекционных патологий (таблица 6).

Несмотря на то, что грамотрицательные патогены обнаруживаются несколько чаще, чем грамположительные, в последнее время отмечается тенденция к увеличению доли последних, что может объясняться ростом инвазивных процедур. Этиологическая структура грамотрицательных возбудителей также претерпела ряд изменений. В связи с развитием современной медицины, увеличением доли возрастных пациентов и пациентов в критическом состоянии, неадекватной антибактериальной терапией мульти- и панрезистентные грамотрицательные микроорганизмы всё чаще выступают в роли возбудителей нозокомиального сепсиса. К наиболее клинически значимым грамотрицательным возбудителям нозокомиального сепсиса относят шесть бактериальных патогенов, обычно ассоциируемых с устойчивостью к противомикробным препаратам и объединенных аббревиатурой «ESKAPE» - *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp* (от англ. “escape” – «ускользнуть», «избегать», «спасаться», поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибиотиков).

Центральное звено в патогенезе сепсиса согласно современным концепциям международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис 3) занимает органная дисфункция (рисунок 1). В связи с этим на современном этапе развития медицины диагностика сепсиса основывается на определении именно ОД, а не выявлении возбудителей в биологических средах организма. Всегда необходимо принимать во внимание, что ОД может быть скрытой, поэтому подозревать её необходимо у всех пациентов с инфекцией. С другой стороны, любая ОД должна вызывать подозрение в отношении наличия инфекционного процесса.

Для быстрого выявления пациентов с подозрением на сепсис вне условий ОРИТ рекомендуется использование шкалы qSOFA, которая основывается на выявлении простых и доступных клинических характеристик, которые

любой доктор может определить прикроватно: частота дыхания (ЧД), систолическое артериальное давление (САД) и нарушение сознания (таблицы 7, 8).

Таблица 6. Этиологическая структура сепсиса в зависимости от локализации инфекционного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Лёгкие (внебольничная пневмония)	<i>S. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС -*), <i>S. aureus</i> (MRSA).
Лёгкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>S. pneumonia</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> ), <i>S. aureus</i> .
Лёгкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA), <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС +), <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> .
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Ротоглотка и синусы	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., Анаэробы ( <i>Peptostreptococcus</i> spp.).
После спленэктомии	<i>S. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> .
Внутривенный катетер	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , реже – <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.

\* БЛРС – штаммы, выделяющие β-лактамазы расширенного спектра действия.

Важно отметить: qSOFA не является определяющим критерием в диагнозе сепсиса, а говорит лишь о высокой степени неблагоприятного клинического исхода. Так, уровень в 2-3 балла по qSOFA повышает риск смерти в 3-14 раз. Шкала является надёжным и универсальным инструментом в предварительной диагностике, позволяет врачам различных специальностей говорить на одном языке и ставить вопрос о госпитализации в ОРИТ, что является важным пунктом в выборе тактики лечения пациента.

Таблица 7. Шкала qSOFA для быстрой диагностики пациентов с подозрением на сепсис

Шкала qSOFA
Частота дыхания > 22 в минуту
Систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст.
Нарушение сознания (≤ 13 баллов по шкале ком Глазго* (ШКГ))

\* – прогностическая значимость шкалы qSOFA статистически значимо не изменялась при трактовке «изменение ментального статуса» – ≤ 13 баллов ШКГ или < 15 баллов

Для первичной диагностики сепсиса рекомендовано наличие ≥ 2 компонентов qSOFA, что является достоверным предиктором вероятности летального исхода по сравнению с другими шкалами оценки степени тя-

жести (SIRS, SOFA, LODS (логистическая модель оценки дисфункции органов, от англ. “Logistic Organ Dysfunction Score”) у пациентов вне ОРИТ.

В тоже время с целью нивелирования определенных недостатков qSOFA, у пациентов в ОРИТ рекомендована оценка степени ОД при помощи шкалы SOFA (таблица 9).

Таблица 8. Шкала ком Глазго

Показатель	Оценка (баллы)
<b>Открытие глаз (E, Eye response)</b>	
произвольное	4
на звук (реакция на вербальный стимул)	3
реакция на болевое раздражение	2
отсутствует	1
<b>Лучший словесный ответ (V, Verbal response)</b>	
адекватный: ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
дезориентирован, спутанная речь	4
отдельные слова, «словесная крошка», ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
отдельные нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
отсутствует	1
<b>Лучший двигательный ответ (M, Motor response)</b>	
выполняет инструкции по команде	6
локализует боль, целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
отдёргивает конечность в ответ на болевое раздражение	4
патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
отсутствует	1
Результаты: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 баллов – ясное сознание;</li> <li>• 14-13 баллов – умеренное оглушение;</li> <li>• 12-11 баллов – глубокое оглушение;</li> <li>• 10-8 баллов – сопор;</li> <li>• 7-6 баллов – умеренная кома;</li> <li>• 5-4 баллов – глубокая кома;</li> <li>• 3 балла – запредельная кома</li> </ul>	

Таким образом, *сепсис – это предполагаемая или доказанная инфекция и органная дисфункция* (острое повышение количества баллов  $\geq 2$  по шкале SOFA по сравнению с исходным состоянием больного). Предполагается, что у пациентов, не имевших ОД до момента осмотра, оценка по SOFA была 0 баллов (базовое значение). Обоснование выбора точки отсечения в 2 балла заключается в том, что летальность при  $\text{SOFA} \geq 2$  в 2-29 раз выше, чем при 1 балле.



Как указывалось выше, критерии qSOFA и SOFA являются хорошими предикторами неблагоприятного клинического исхода и помогают в выборе тактики ведения пациента (рисунок 1).

В общем виде, основываясь на определениях 2015 года («Сепсис 3»), алгоритм клинической диагностики сепсиса/септического шока выглядит следующим (рисунок 2).

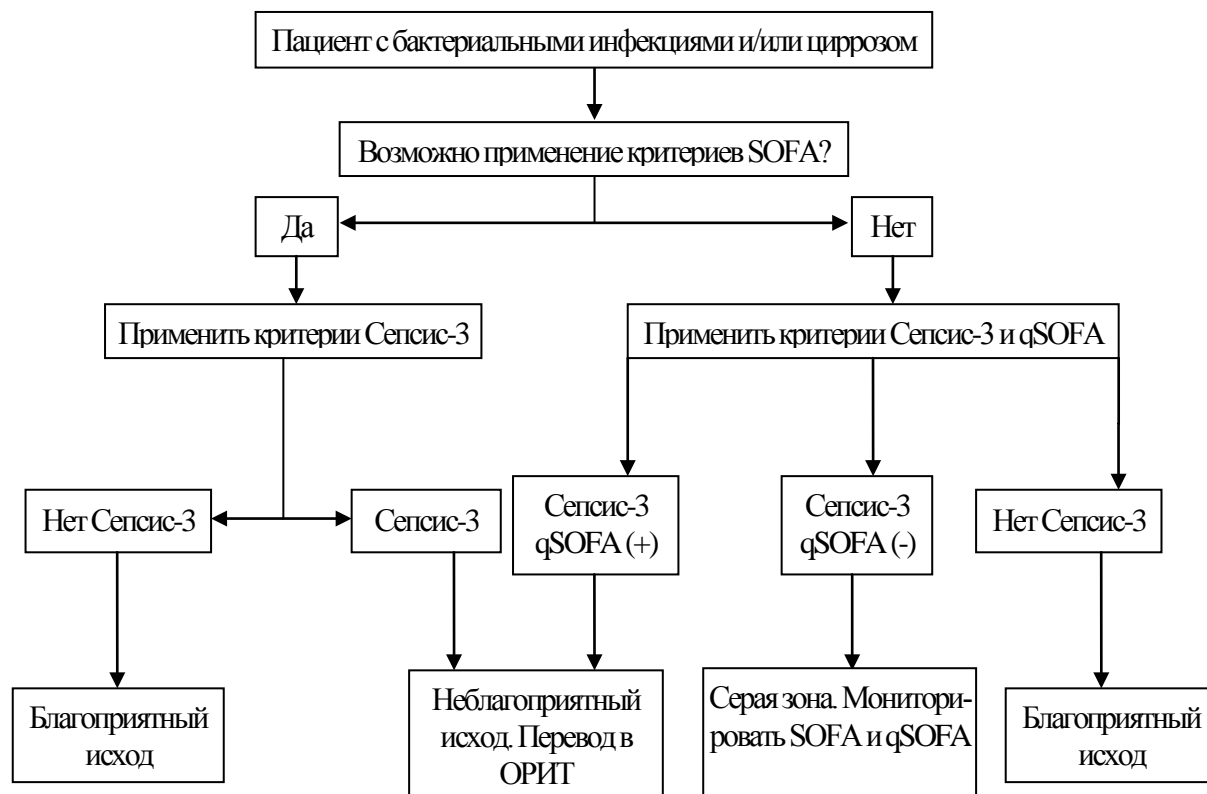
Таблица 9. Шкала органной дисфункции SOFA

Система	Баллы				
	0	1	2	3	4
<b>Дыхательная система</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	> 400	< 400	< 300	< 200 с респираторной поддержкой	< 100 с респираторной поддержкой
<b>Коагуляция</b>					
Тромбоциты, тыс/мкл	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Печень</b>					
Общий билирубин, мкмоль/л	20	20-32	33-101	102-204	> 204
<b>Сердечно-сосудистая система</b>					
Гемодинамика • АД, мм рт. ст. • кардиотоники, мкг/кг/мин	САД > 70	САД < 70	Допамин < 5 или добутамин в любой дозе	Допамин 5,1-15, адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
<b>ЦНС</b>					
Шкала ком Глазго, баллов	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Почки</b>					
Креатинин, мкмоль/л	110	110-170	171-299	300-440	> 440
Диурез (мл/сутки)				< 500	< 200

Безусловно, в ранней диагностике сепсиса ведущее значение имеет клиническая картина и наличие ОД. Шкалы qSOFA и SOFA позволяют выявить степень тяжести ОД и благоприятность прогноза, оставляя задачу окончательного подтверждения или исключения диагноза лабораторным исследованиям.

Сепсис является неотложным жизнеугрожающим состоянием, которое требует экстренного медицинского вмешательства. Допущенная отсрочка начала интенсивной терапии (в частности, антибактериальной) у данной группы пациентов на каждый час увеличивает вероятность летального исхода на 8 % (по некоторым оценкам выше). Клинические рекомендации по лечению сепсиса уделяют этому всё большее внимание, публикуя подробные алгоритмы действия врачебной бригады в первые 1, 3, 6 часов после первичного установления диагноза. В связи с этим, лабораторная диагностика сепсиса в последние годы также претерпела качественные изменения.

Традиционный посев крови на стерильность является специфическим и легкодоступным методом, имеющим ряд серьёзных ограничений, в связи с чем его чувствительность достигает лишь 25-42 %. На результат влияет предшествующая антибактериальная терапия (АБТ), а отрицательный посев не гарантирует отсутствие бактериемии.



**Рисунок 1.** Алгоритм применения критериев SOFA и qSOFA в выборе тактики ведения пациента.

Наконец, минимальное время до получения результата составляет 48 часов, что делает практически невозможным применение данного метода в диагностике сепсиса в качестве основного. Тем не менее, лабораторные посе­вы и по сей день, абсолютно необходимы для определения этиологии и механизма развития септического состояния, обоснования выбора или смены адекватных режимов этиотропной АБТ, оценке её эффективности.

С целью идентификации возбудителя в биологическом субстрате сегодня всё чаще используются молекулярно-генетические методы исследования. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаруживать единичные копии молекул РНК и ДНК патогенных бактерий, вирусов, грибов в различных биологических жидкостях организма в течение 5-6 часов с момента забора материала на исследование. На результат исследования не оказывает влияния проводимая АБТ, что является неоспоримым преимуществом перед бактериологическими посевами крови на стерильность.

Использование мультиплексных тест-систем позволяет диагностировать в ходе одной реакции сразу несколько инфекционных агентов, а прове-

дение ПЦР в режиме реального времени делает возможным выявление точного числа копий генетического материала. Молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать уровни экспрессии генов устойчивости к антимикробным препаратам и генетические детерминанты резистентности, выявлять новые приобретённые механизмы устойчивости и проводить молекулярное типирование различных штаммов. Всё большее распространение получают методы ускоренной идентификации патогенов путём прямого белкового профилирования методом MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, от англ. “Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization”) масс-спектрометрии.

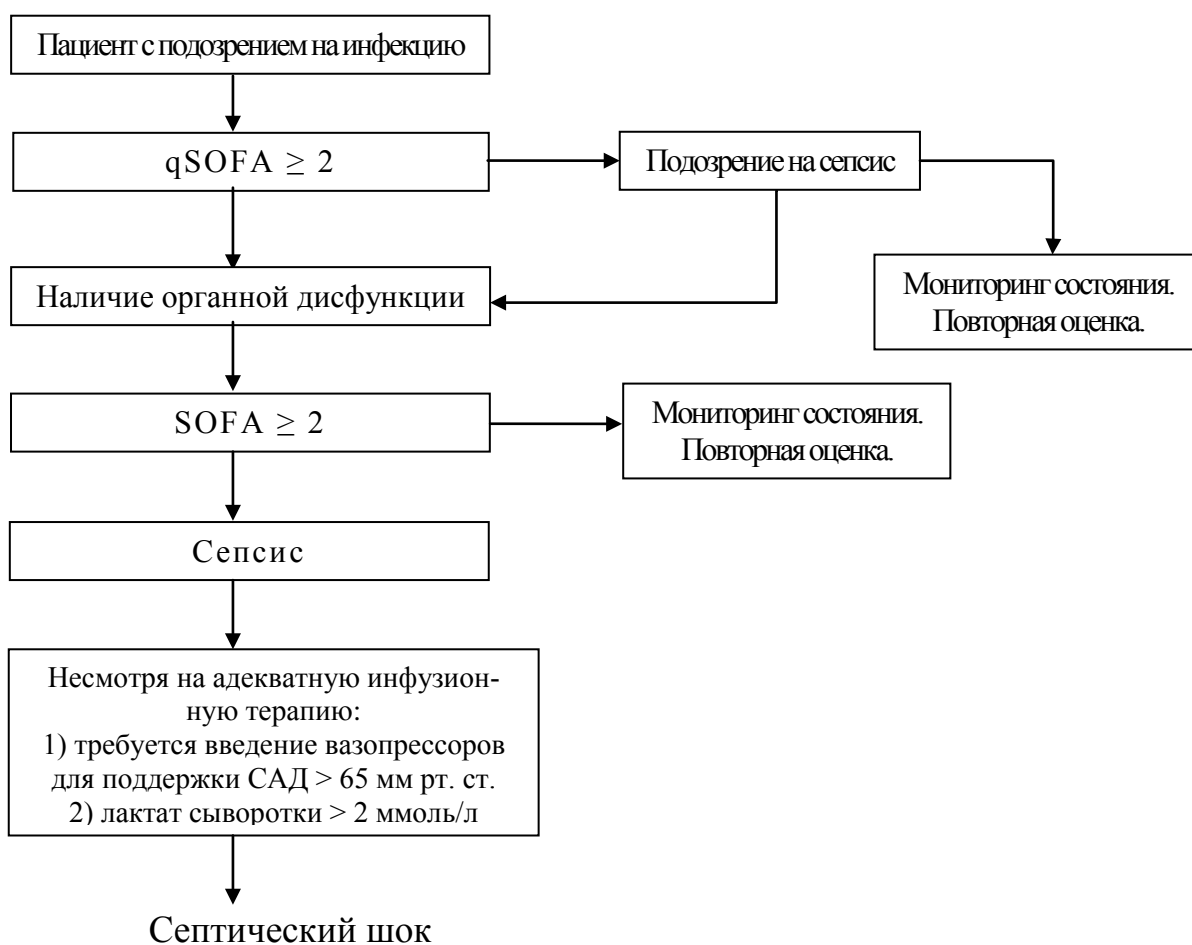


Рисунок 2. Алгоритм диагностики сепсиса и септического шока согласно критериям консенсуса SCCM/ESICM ("сепсис 3»)

Данные методы исследования получают всё более глубокое внедрение в практику с каждым годом, однако на данный момент они не получили должного распространения ввиду их достаточно высокой стоимости.

Вышеописанные ограничения требуют поиска биомаркёров, которые можно объективно измерить и оценить как показатель нормальных биологических и патологических процессов, или в качестве фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство. Основные требования, предъявляе-

мые к исследуемым биомаркёрам, сформулированы в концепции «SMART» (англ. «сообразительный») (таблица 10):

За последние несколько лет были изучены и описаны около 200 потенциальных биомаркёров сепсиса, позволяющих не только указывать на развитие сепсиса, но и дифференцировать бактериальную, вирусную и грибковую этиологии инфекции, мониторировать эффективность терапии и прогнозировать исход заболевания.

Таблица 10. Концепция «SMART»

Specific and Sensitive	Чувствительность и специфичность
Measurable	Возможность измерения
Available and Affordable	Доступность
Responsive and Reproductive	Воспроизводимость
Timely	Своевременность

Использование галактоманнана и  $\beta$ -D-глюкана для оценки широкого спектра грибковых патогенов стало общепринятым. Несмотря на это, в рутинной клинической практике на сегодняшний день применяются лишь немногие из них.

### ***Прокальцитонин***

В норме прокальцитонин (ПКТ) образуется в С-клетках щитовидной железы. Тем не менее, точная локализация синтеза ПКТ при сепсисе достоверно неизвестна. Так, повышение уровня ПКТ отмечалось при септических состояниях у пациентов, перенёсших тотальную резекцию щитовидной железы. Считается, что продукция ПКТ во время инфекционных состояний происходит в нейроэндокринных клетках лёгких и кишечника. Его высвобождение опосредствуется провоспалительными цитокинами, в первую очередь, фактором некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) и ИЛ-6. Напротив, синтез ПКТ ингибируется цитокинами, характерными для вирусной инфекции, например, интерфероном- $\gamma$ , что делает ПКТ биомаркёром, специфичным для диагностики бактериальных инфекций, и позволяет дифференцировать их от воспалительных реакций вирусного или иного генеза. Неоспоримым преимуществом применения ПКТ также является его более раннее появление в крови по сравнению с рядом других биомаркёров. При развитии инфекции в течение 2-4 часов уровень ПКТ в крови повышается более чем в 1000 раз с пиком концентрации к 6-8 часам. У пациентов с подозрением на сепсис/септический шок содержание ПКТ обычно составляет более 2 нг/мл, а уровень ПКТ < 0,5 нг/мл указывает на очень низкую вероятность сепсиса (высокая отрицательная прогностическая значимость).

Важно отметить, что ПКТ и все другие биомаркёры должны расцениваться только как вспомогательные данные для клинической оценки. Решение о начале, изменении или прекращении АБТ никогда не должно приниматься исключительно на основе изменений любого биомаркёра, включая ПКТ. Определение ПКТ имеет ряд ограничений. Так, его уровень может быть ниже 0,25 нг/мл у пациентов с дыхательной или сердечно-сосудистой недо-

статочностью, подострым эндокардитом, а также при локализованных инфекциях. Кроме того, ложноотрицательные низкие уровни ПКТ могут наблюдаться в ранние сроки (первые 6 часов) инфекционного процесса. Высокие ложноположительные уровни ПКТ могут наблюдаться у пациентов с острым панкреатитом, инфарктом миокарда, мелкоклеточным раком лёгкого, С-клеточной карциномой щитовидной железы, при инвазивных грибковых инфекциях, у реципиентов после пересадки органов, у новорождённых в первые 48 часов жизни. Уровень ПКТ также может быть повышен в первые 72 часа после травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжёлых ожогов, применения лекарственных средств, стимулирующих выделение провоспалительных цитокинов. В случае установления как ложноотрицательных, так и ложноположительных значений ПКТ, рекомендуется повторное определение этих показателей через 6-24 часов для исключения диагноза сепсис. При отсутствии динамики уровня ПКТ назначение АБТ не показано.

### ***С-реактивный белок***

Диагностическая граница уровня С-реактивного белка (СРБ) как маркера инфекции (79 мг/л) обладает довольно низкой чувствительностью (71,8 %) и специфичностью (66,6 %), уступая по этим показателям ПКТ. В связи с тем, что СРБ может повышаться при любом состоянии, сопровождающемся воспалительной реакцией, он не совсем пригоден для диагностики инфекционного процесса. Тем не менее, СРБ продолжает широко применяться для отслеживания эффективности проводимой терапии в динамике, поскольку при эффективной санации инфекционного очага и адекватной антибактериальной терапии СРБ достоверно снижается. Таким образом, большей диагностической ценностью обладает характер изменений СРБ в динамике, а не его однократное измерение.

### ***Пресепсин (sCD14-ST)***

Пресепсин представляет собой продукт расщепления рецептора моноцитов/макрофагов CD14, который образуется под воздействием эндотоксина. Новый биомаркер, первые серьёзные упоминания о котором стали появляться в 2005 году, показал высокую специфичность в диагностике сепсиса. Несмотря на кажущееся преимущество с точки зрения патофизиологии, в крупных исследованиях этот биомаркер не показал значительного преимущества над ПКТ. На настоящий момент оправдано его применение у пациентов ожогового профиля в связи с большей прогностической значимостью. Дополнительные исследования в будущем помогут более точно определить диагностические границы пресепсина в клинической практике.

В зависимости от количества выделяемых в кровотоки цитокинов и степени иммунной и сосудистой активации вторичные эффекты, наблюдаемые в организме, могут быть различными. Как правило, при развитии тяжёлых инфекций часть провоспалительных цитокинов попадает в кровоток и опосредствует ряд системных эффектов, направленных на локализацию очага и элиминацию возбудителя. При этом появляется характерная симптоматика: лихорадка, изменения в клиническом анализе крови (лейкоцитоз, усиление лей-

копоза и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, выброс белков острой фазы воспаления), тахикардия, тахипноэ.

При развитии сепсиса происходит генерализованный выброс цитокинов в кровоток, и иммунный ответ характеризуется бесконтрольной и не несущей защитной функции активацией иммунных клеток и высвобождением последними дополнительных порций эндогенных медиаторов. Описанный процесс формирования гиперцитокинемии и недостаточность ограничивающих её повреждающее действие систем являются основой последующих полиорганных нарушений. Данный механизм в литературе получил название «*цитокиновый каскад*» и, по мнению многих авторов, является центральным звеном и порочным кругом в патогенезе развивающегося синдрома полиорганной недостаточности.

Основной мишенью цитокинов при сепсисе является эндотелий сосудов. Первичная активация эндотелия опосредствована воздействием бактерий, токсинов, цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1). Происходит активация индуцибельной NO-синтазы с многократным увеличением продукции NO и локальной вазодилатацией. Эндотелиоциты увеличивают экспрессию адгезинов и интегринов на своей поверхности, что приводит к замедлению движения лейкоцитов в кровотоке и их прилипанию к эндотелию. Описанная компенсаторная реакция направлена на локальное привлечение лейкоцитов и элиминацию возбудителя.

В последующем пристеночно расположенные лейкоциты выделяют биологически активные вещества, которые повреждают эндотелий. Повреждённые эндотелиоциты сокращаются, увеличивая щели между собой, а вазодилататорный эффект NO, с другой стороны, приводит к паралитическому расширению сосудов и ещё большему обнажению базальной мембраны. Через образованные между соседними эндотелиоцитами щели происходит транскапиллярная утечка жидкой части крови в интерстиций.

В обычном состоянии эндотелий покрыт гликокаликсом, который представляет собой анионный биополимер. Благодаря своей специфической структуре и отрицательному заряду гликокаликс является своеобразным ситом, обеспечивающим селективную проницаемость для высокомолекулярных компонентов плазмы, в первую очередь, альбумина. Вследствие повреждения его структуры интерстиций функционирует, как губка, и не только накапливает в себе всё большее количество жидкости, но и перестаёт возвращать его обратно в кровеносное русло. Вторым, не менее значимым, фактором развития патологических процессов при повреждении эндотелиоцитов является активация системы коагуляции с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). Формирующиеся многочисленные микротромбы приводят к закупорке сосудов микроциркуляции (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок, кишечник).

Клиническими проявлениями эндотелиальной дисфункции или «цитокинового шторма» являются транскапиллярная утечка, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и АД, компенсаторное увеличение ЧСС, метаболический ацидоз, коагулопатия потребления, лихо-

радка, диспепсические явления, адинамия, миалгии. Циркуляторная недостаточность, сопровождаемая снижением среднего АД ниже 65 мм рт. ст. (несмотря на адекватно проводимую инфузионную терапию), а также тканевая гипоксия (повышение лактата более 2 ммоль/л) характеризуются как септический шок. Глубокие циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения, а также рефрактерная вазоплегия вкупе с ишемическим компонентом ДВС-синдрома обладают взаимоотягощающим эффектом и приводят к развитию синдром полиорганной недостаточности (СПОН).

Основные изменения, происходящие в организме, могут быть объяснены следующими механизмами:

*Смешанная гипоксия.* Активные формы кислорода, протеолитические ферменты и вазоактивные вещества (NO и эндотелиальные факторы роста), повреждение эндотелия и развивающийся в той или иной степени ДВС-синдром приводят к микроциркуляторной недостаточности. Вследствие нарушения перфузии снижаются регуляция доставки кислорода и оксигенация тканей, что способствует прогрессированию полиорганной дисфункции.

*Прямая цитотоксичность.* ЛПС, ФНО $\alpha$  и NO могут вызывать повреждение функции дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях, что ведёт к нарушению энергетического обмена. Такая ситуация сопровождается цитопатической или гистотоксической гипоксией или даже аноксией, неспособностью утилизировать кислород тканями даже при его избытке во вдыхаемом воздухе.

*Апоптоз.* Апоптоз является основным механизмом, посредством которого уничтожаются дисфункциональные клетки. Провоспалительные цитокины могут как замедлять апоптоз в активированных макрофагах и нейтрофилах, так и ускорять его в некоторых других типах тканей (например, кишечном эпителии). Таким образом, нарушение апоптотических механизмов играет важную роль в повреждении тканей при сепсисе.

*Иммунодепрессия.* Взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных медиаторов может привести к дисбалансу между ними (концепция двухфазного иммунного ответа). Воспалительная реакция или иммунодефицит могут преобладать или присутствовать одновременно, что коренным образом влияет на клиническое состояние пациента.

Вышеописанные механизмы повреждения и ряд других приводят к дисфункции всех систем органов, основными из которых являются следующие:

*Нарушение кровообращения.* Вазоактивные медиаторы вызывают устойчивую вазоплегию и повышение проницаемости микрососудов в месте инфекции. Кроме того, вследствие нарушения секреции вазопрессина ещё больше усиливается вазодилатация и нарушается ауторегуляция кровообращения. Повышенная проницаемость эндотелия капилляров приводит к диффузному отёку тканей. Перераспределение объёма внутрисосудистой жидкости, возникающее в результате снижения тонуса артериальных сосудов, уменьшение венозного возврата и депрессия миокарда приводят к стойкой гипотензии.

Септический шок и ССВО характеризуются обратимой депрессией миокарда. Возникают изменения как систолической, так и диастолической функции желудочков, нарушается адренергическая реакция кардиомиоцитов. В начальной фазе септического шока, как правило, сердечный выброс (СВ) увеличивается в целях поддержания АД в условиях системной вазодилатации. Со временем сократительная дисфункция миокарда может стать необратимой и привести к рефрактерности пациента к инфузионной и вазопрессорной терапии.

Нарушение нормального распределения кровотока в органах ведёт к тканевой гипоксии. Эндотелий, будучи подверженным воздействию циркулирующих медиаторов воспаления, является главным органом-мишенью при сепсисе. Остается неясным, являются ли нарушения микроциркуляции причиной или следствием органного повреждения, но в любом случае выраженная микроциркуляторная недостаточность имеет место. Возникает митохондриальная дисфункция, конечным результатом которой является неспособность периферических тканей извлекать кислород из крови. Развивается микроциркуляторный и митохондриальный дистресс-синдром. Наблюдаемый энергетический дисбаланс и неспособность снабжать организм достаточным количеством кислорода приводят к развитию СПОН.

*Лёгочная дисфункция.* Повреждение эндотелия в лёгочной сосудистой системе приводит к нарушению капиллярного кровотока и повышению проницаемости микрососудов, интерстициальному и альвеолярному отёкам. Захват нейтрофилов и их выход в альвеоло-капиллярное пространство инициирует и усиливает повреждение альвеоло-капиллярных мембран. Наиболее частым проявлением этих эффектов является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

*Дисфункция желудочно-кишечного тракта.* Гипоперфузия органов ЖКТ при сепсисе ведёт к нарушению барьерной функции кишечника и транслокации бактерий, эндотоксинов и пищеварительных протеаз в системный кровоток с распространением инфекционного процесса. Также бактерии из верхних отделов ЖКТ могут попадать в лёгкие с развитием аспирационной пневмонии. Наконец, септический шок вследствие гипоперфузии может приводить к развитию паралитической кишечной непроходимости.

*Дисфункция печени.* Дисфункция печени может способствовать как возникновению, так и прогрессированию сепсиса. Система макрофагов печени действует как первая линия защиты организма от бактерий и продуктов их жизнедеятельности; дисфункция печени приводит к распространению этих продуктов в системный кровоток. Печёночная недостаточность («шоковая печень») может проявляться повышением уровня ферментов печени и билирубина, нарушениями системы гемостаза и неспособностью выводить токсины, что ведёт к формированию печёночной энцефалопатии.

*Почечная дисфункция.* Острое повреждение почек (ОПП) часто сопровождается сепсисом. Механизм развития ОПП включает снижение эффективного внутрисосудистого объёма в результате системной гипотензии, интратрениальную вазоконстрикцию, выделение цитокинов и активацию нейтрофилов эн-



дотоксинами и другими пептидами, которые способствуют повреждению почек.

*Дисфункция центральной нервной системы.* Вовлечение ЦНС проявляется энцефалопатией и периферической невропатией. Патогенез плохо определён, но, вероятно, связан с системной гипотензией, которая ведёт к гипоперфузии мозга.

### **Клиническая картина**

Как указывалось выше, сепсис в той или иной степени повреждает все системы органов, наиболее значимыми нарушениями являются следующие:

- сердечно-сосудистая система (гемодинамические нарушения от незначительных до септического шока);
- система дыхания (острый респираторный дистресс-синдром);
- почки (острое повреждение почек);
- печень (повреждение печени, ассоциированное с сепсисом);
- ЖКТ (стрессовые язвы и нарушение барьерной функции кишечной стенки с транслокацией кишечной микрофлоры);
- ЦНС (энцефалопатия, ассоциированная с сепсисом).

### ***Гемодинамические нарушения***

В развитии гемодинамических нарушений при сепсисе имеют значение три основных фактора: снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), прогрессирующая миокардиальная дисфункция и уменьшение объёма циркулирующей крови (ОЦК) вследствие повышения сосудистой проницаемости и последующей капиллярной утечки жидкой части крови. Патологические сдвиги опосредствованы массивным выбросом эндогенных медиаторов: ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и, в первую очередь, NO. Комбинация ЛПС и ряда цитокинов активирует работу индуцируемой NO-синтазы, вследствие чего уровень NO в крови растёт, вызывая стойкую вазодилатацию и падение ОПСС, что со временем может привести к септическому шоку.

При сепсисе из-за развития системного гиперметаболического ответа, необходимого для обеспечения воспалительной реакции и репарации, тканевая потребность в кислороде находится на высоком уровне. Нарастающая тканевая гипоксия требует повышения доставки кислорода, что достигается путём увеличения минутного объёма кровообращения (увеличение ЧСС, ударного объёма (УО) сердца), тахипноэ, снижением ОПСС (с целью снижения постнагрузки). Компенсаторные механизмы увеличения доставки кислорода приводят к развитию гипердинамического гемодинамического ответа, при котором доставка O<sub>2</sub> к тканям оптимальна.

Ранняя фаза септического шока (прешок, компенсированный шок, «тёплый шок») сопровождается признаками тяжёлого инфекционного процесса, свойственного определённой нозологической форме заболевания. Клинические проявления зачастую неспецифичны и включают, как правило, интоксикационный синдром (потливость, озноб, лихорадка, миалгии, голов-

ная боль), одышку, тошноту и рвоту, диарею. В трети случаев могут регистрироваться нарушения сознания, что является прогностически неблагоприятным признаком. Важными клиническими проявлениями являются специфические локальные симптомы, позволяющие заподозрить локализацию инфекционного очага (кашель, дизурия, менингеальные знаки). Проявления сосудистой недостаточности характеризуются гипердинамическим гемодинамическим профилем, который сопровождается повышением сердечного выброса (СВ) и снижением ОПСС. Поддержанию увеличенного СВ в этой ситуации способствуют сниженный уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Под действием компенсаторно выбрасываемых в кровоток катехоламинов в тканях, богатых  $\alpha$ -адренорецепторами, – мышцах, коже, органах ЖКТ, почках происходит спазм прекапилляров с открытием артериовенозных шунтов и централизацией кровообращения. В ЦНС, сердце, лёгких, печени, где преобладают  $\beta$ -адренорецепторы, напротив, сосуды расширяются, увеличивается ЧСС. Гипоперфузия почек активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с образованием мощного вазоконстриктора – ангиотензина II.

Клинически описанной ситуации соответствует фаза «тёплого шока» – сухой, гиперемированный, тёплый кожный покров (дилатация периферических сосудов) и умеренные проявления ОД. Характерна компенсаторная тахикардия при удовлетворительном или несколько сниженном наполнении пульса. САД может оставаться в пределах нормы, чаще незначительно снижено, диастолическое – несколько повышено. Появляется характерный и постоянный признак – снижение диуреза (менее 25 мл/ч или 0,35 мл/кг/ч для взрослого человека).

Гемодинамические профили при септическом шоке изменчивы. Если в начальной стадии отмечают уменьшение ОПСС и повышение СВ, то со временем прогрессирование повышения проницаемости капилляров и микроциркуляторных нарушений на фоне миокардиальной дисфункции приводят к снижению СВ с формированием картины «холодного шока» и СПОН, то есть развитию гиподинамического гемодинамического варианта септического шока.

В фазе выраженного шока (субкомпенсированный шок, «холодный шок») появляются отчётливые признаки системной гипотензии и ОД. Увеличивается время наполнения капилляров до  $\geq 2$  секунд (нарушение тканевой перфузии), кожный покров становится бледным, влажным, холодным. Лихорадка может сменяться гипотермией в связи с развивающейся централизацией кровообращения. Появляются стойкие нарушения сознания, развивается метаболический ацидоз (повышение лактата, дефицит оснований при анализе кислотно-основного состояния (КОС)). Нарастает гипоксия (индекс оксигенации  $PaO_2/FiO_2 < 300$  ( $N = 500$ ), тахипноэ  $\geq 30$  в минуту, могут выслушиваться рассеянные влажные хрипы, что является симптомами развивающегося ОРДС). Появляются признаки ОПП: олигоанурия (диурез  $< 0,5$  мл/кг при адекватной волемической нагрузке, повышение креатинина  $\geq 1,5$  раза от базовых значений). Может отмечаться снижение количества тромбоцитов

(< 100 \* 10<sup>9</sup>/л), сопровождаемое кровотечениями. В биохимическом анализе крови отмечаются гипербилирубинемия (билирубин > 70 мкмоль/л), нарушения гликемического профиля (в сторону гипер- или гипогликемии у пациентов, не страдающих сахарным диабетом). ЖКТ особенно уязвим к ишемии из-за изменений в кровоснабжении слизистой оболочки. Ввиду централизации кровообращения происходит генерализованная констрикция кровеносных сосудов, питающих ЖКТ, тем самым значительно снижается перфузия слизистой оболочки. У пациентов пропадает аппетит, появляется тошнота и рвота. Вследствие снижения перфузии слизистой ЖКТ при шоке могут возникать кишечная непроходимость или желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Кровотечение обычно начинается в течение 2-10 дней после первоначального повреждения и часто начинается внезапно. Снижение перфузии ЖКТ также ведёт ко вторичному проникновению кишечных бактерий в кровоток, тем самым утяжеляя течение патологического процесса и способствуя дальнейшему прогрессированию сепсиса и септического шока.

У пациентов в поздней фазе шока характерно выраженное расстройство сознания. Кожный покров на ощупь холодный, цианотичный, землистого оттенка. Вазоконстрикция периферических сосудов проявляется стойкой гипотермией ниже 36 °С. Чётко определяется симптом «белого пятна» (наполнение капилляров > 2 секунд). Пульс нитевидный, определяется с трудом. САД ниже 50 мм рт. ст. Выражена одышка, развивается анурия. Наблюдаются повторные кровотечения. Развивающиеся процессы приводят к необратимому, или декомпенсированному, шоку. На первый план выходит синдром полиорганной недостаточности. СПОН представляет собой тяжёлую неспецифическую стресс-реакцию организма, совокупность недостаточности нескольких систем органов (как правило, двух и более), функционирование которых невозможно без медицинского вмешательства. Как следует из названия, СПОН обычно затрагивает несколько систем органов, включая почки, лёгкие, печень, мозг и сердце. СПОН является очень опасным для жизни осложнением септического шока. Смертность на его фоне варьирует от 30 % до 100 % в зависимости от количества вовлечённых органов и пропорционально возрастает с их увеличением. Структурно-функциональная недостаточность 1-2 органов встречается в 9-12 % случаев, тогда как у большинства (89 %) пациентов развивается дисфункция 3 или более органов. Высокая смертность связана с недостаточностью перфузии мозга, печени, почек и лёгких. Патогенез СПОН до конца не изучен, длительность фаз септического шока значительно варьирует и зависит от особенностей взаимодействия «микроорганизм-макроорганизм», исходного статуса пациента и не имеет чётких временных границ. В связи с этим лечение в настоящее время, в основном, синдромальное, а терапия сосредоточена на поддержке повреждённых систем органов.

### ***Острый респираторный дистресс-синдром***

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – потенциально смертельное тяжёлое паренхиматозное рестриктивное поражение лёгких.

ОРДС вызывает выраженную гипоксемию в ответ на лёгочное или внелёгочное инфекционное или неинфекционное повреждение.

Точная причина ОРДС неизвестна. Под воздействием повреждающего фактора и развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) происходит активация медиаторов воспаления и других биологически активных веществ (брадикинин, тромбоксан, гистамин). Предполагается, что нейтрофилы играют ключевую роль в повреждении альвеол. Считается, что под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ ), секретируемых макрофагами, нейтрофилы секвестрируются в микрососуды лёгкого, располагаются пристеночно и выходят в альвеолярное пространство, где в последующем активируются. Активированные нейтрофилы продуцируют множество факторов (лейкотриены, оксиданты, протеазы и факторы активации тромбоцитов (ФАТ)), которые способствуют местному повреждению ткани, инактивации сурфактанта, накоплению отёчной жидкости в просвете альвеол. Увеличение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны со стороны эндотелия также облегчает поступление в альвеолы жидкой части крови и молекул альбумина. Развивается некардиогенный интерстициальный отёк лёгких. Вследствие нарастания сопротивления в малом круге кровообращения происходит повышение гидростатического давления в системе лёгочной артерии, резкое увеличение кровенаполнения лёгких, что ведёт к нарастанию отёка лёгочной ткани и затоплению альвеол.

Утечка жидкости ведёт к развитию ателектазов, ухудшению газообмена и делает лёгкие более жёсткими и менее податливыми к раздуванию. Расправление лёгких в процессе дыхания становится более энергозатратным, увеличивается цена дыхания, на работу дыхательной мускулатуры тратится до 40 % поступающего в организм кислорода (в норме около 5 %). Нарушение продукции сурфактанта способствует дальнейшему коллабированию альвеол и нарушению газообмена. С течением времени поражённые бронхиолы и альвеолы всё труднее расправляются во время вдоха, а затем и вовсе остаются заблокированными в течение не только вдоха, но и выдоха. Наступает ателектазирование значительных участков лёгких. Происходит существенное нарушение вентиляционно-перфузионных отношений из-за исключения поражённых участков лёгких из процесса газообмена. Венозная кровь оксигенируется плохо и шунтируется в большой круг кровообращения, приводя к системной артериальной гипоксемии.

ОРДС характеризуется выраженной инспираторной одышкой, которая обычно возникает спустя 12-48 часов после воздействия повреждающего фактора. Увеличивается амплитуда и частота дыхания. Анализ артериальной крови показывает наличие гипоксемии, резистентной к даче дополнительного кислорода. Гипоксемия возникает вследствие шунтирования крови, нарушения вентиляционно-перфузионных отношений различных участков лёгких и значительно уменьшенной диффузии газов крови через утолщённые альвеоло-капиллярные мембраны.

Характерные особенности ОРДС:

- увеличение проницаемости лёгочных капилляров для воды и белка;

- образование некардиогенных инфильтратов в корнях лёгких с обеих сторон;
- повышение сопротивления лёгочных капилляров;
- снижение податливости лёгочной ткани;
- снижение функционального остаточного объёма лёгких;
- фазность течения: фаза экссудации (первые несколько суток), фаза пролиферации, фаза фиброза (развивается не у всех пациентов).

Ключевым моментом в интенсивной терапии ОРДС является адекватная респираторная поддержка пациентов, что в абсолютном большинстве случаев подразумевает своевременный перевод на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). В связи с тем, что патологический процесс в лёгких при ОРДС неоднороден и представляет собой чередование коллабированных и хорошо растяжимых участков лёгочной ткани, основными задачами, которые ставит перед собой ИВЛ, являются:

- предупреждение баротравмы функционирующих альвеол;
- открытие потенциально вентилируемых респиранов;
- профилактика коллабирования функционирующих, но подверженных коллапсу альвеол.

Запаздывание с началом аппаратной респираторной поддержки неизбежно приведёт к усугублению гипоксии и её отягощающему влиянию на развитие СПОН.

### ***Острое повреждение почек***

Острая почечная недостаточность (ОПН) – острое нарушение фильтрационной, экскреторной и секреторной функций обеих почек или единственной почки вследствие воздействия на почечную паренхиму различных патогенных экзогенных и эндогенных факторов, что приводит к олигоанурии, гиперазотемии, нарушению водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия.

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется резким снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в результате чего нарушается водно-электролитный баланс с развитием гипергидратации, гиперкалиемии и метаболического ацидоза и накоплением азотистых метаболитов – креатинина, мочевины.

Выделяют ОПП с сохранённым диурезом (> 30 мл/ч, до 30-35 % случаев), олигурией (диурез 5-30 мл/ч) и анурией (диурез < 5 мл/ч). Наличие диуреза при нарастании уровня креатинина ни в коем случае не исключает риск развития ОПП и требует безотлагательного начала интенсивной терапии.

Гипоперфузия почек является постоянным спутником септических состояний. В ответ на гиповолемию или снижение эффективного циркулирующего объёма крови сосудистое русло почек отвечает выраженной интратрениальной вазоконстрикцией, что ведёт к возникновению гипоперфузии почечной паренхимы и нарушению механизмов слаженной работы приносящей и выносящей артериол. Ауторегуляция способствует тому, что здоровая почка готова переносить выраженную гипотензию, достигающую 80-90 мм рт. ст.

Однако в случае тяжёлой гиповолемии при сепсисе, а также при наличии возрастных изменений и сопутствующей патологии (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз), функционирование механизмов ауторегуляции нарушается. В результате преренальная форма ОПП может развиваться и при более высоких значениях АД. В случае падения АД нарушается гемодинамика в клубочковом аппарате почек, следовательно, ишемии подвергаются и канальцы. Если ишемия является достаточно длительной, развивается ишемический тубулярный некроз и ОПП из преренального становится ренальным.

Преренальный тип почечного повреждения характеризуется значительным снижением почечного кровотока и является наиболее распространённой формой ОПП, которая встречается при сепсисе. Сепсис вызывает ишемию, представляя сочетание системной вазодилатации и почечной гипоперфузии. Нарушение системной гемодинамики в случае неадекватной терапии быстро ведёт к развитию ренального типа ОПП – острого ишемического канальцевого некроза. ОКН характеризуется разрушением канальцевых эпителиальных клеток с острым снижением функции почек. Канальцевые эпителиоциты высоко чувствительны к ишемии, а также уязвимы к действию токсинов. В отличие от преренального почечного повреждения, при ОПП, вызванном ишемическим ОКН, СКФ не улучшается и восстановление почечного кровотока не происходит.

Начальная (преданурическая) стадия ОПП при сепсисе характеризуется острым началом, прогрессивным ухудшением функции почек, олигурией с макрогематурией и последующей анурией. Моча имеет высокую относительную плотность. В общем анализе мочи наблюдаются последствия гипоксического поражения почек: протеинурия, гиалиновые цилиндры, эритроциты, умеренная лейкоцитурия, кристаллы мочевой кислоты и мочекислотного аммония.

Олигоанурическая стадия развивается на 3-4 день от начала шока. Отмечаются уремия, метаболический ацидоз, нарастающая анемизация, возможна тромбоцитопения. Уремическая интоксикация может приводить к нарушению сознания и дисфункции ЖКТ (рвота, боли в животе, диарея), сердечно-сосудистым расстройствам.

Олигоурическая стадия ОПП проявляется постепенным восстановлением выделительной функции почек. В состоянии пациентов длительное время нет улучшения, отмечается астенизация. Вследствие дегидратации и дисэлектролитемии выявляется гипотония мышц, возможны гипорефлексия, парезы и параличи конечностей. В моче содержится много белка, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров (выделение погибших клеток канальцевого эпителия).

Во время ранней полиурической фазы концентрационная способность почек остаётся низкой, гипонатриемия сменяется гипернатриемией, отмечается выраженная гипокалиемия, выделение мочевины и креатинина практически отсутствует несмотря на полиурию. Возрастает вероятность тяжёлых нарушений водно-электролитного обмена, в связи с чем полиурическую ста-

дию часто называют критической. На период восстановления диуреза приходится 37 % всех случаев летальности от ОПП. Для ОПП также характерна высокая степень инвалидизации: у 8-22 % пациентов, переживших ОПП, в течение 1 года развивается хроническая болезнь почек, требующая применения программного гемодиализа. Полиурическая стадия может длиться до 15 недель, во время которой отмечается предрасположенность пациента к присоединению инфекционных заболеваний.

### ***Повреждение печени при сепсисе***

Печёночная недостаточность, развившаяся вследствие сепсиса, значительно ухудшает прогноз в отношении выздоровления таких пациентов.

Точную частоту развития сепсис-ассоциированного повреждения печени (САПП) трудно установить в связи с различиями его критериев и отсутствием специфических биомаркёров печёночного повреждения на ранних стадиях.

Спектр клинических проявлений печёночной дисфункции у септических пациентов может варьировать от субклинической до острой печёночной недостаточности. Выделяют два основных варианта клинических проявлений. Первый – это гипоксический гепатит, развивающийся в результате системной гипоперфузии. Второй – это желтуха или холестаз, обусловленные преимущественно внутрипечёночными повреждениями. Отдельным синдромом клинических проявлений печёночной недостаточности называют коагулопатию.

*Желтуха/холестаз.* Признаки желтухи выявляются примерно у 20 % пациентов с сепсисом. Обычно первые проявления возникают через 2-7 дней после развития бактериемии, однако у трети пациентов они могут появляться за 1-9 дней до первых положительных микробиологических посевов. При биохимическом анализе в крови обнаруживается гипербилирубинемия (75-80 % прямой фракции), незначительное повышение уровней ЩФ, АлАТ, АсАТ. Высокие концентрации билирубина в случае исключения других причин повреждения печени коррелируют с плохим прогнозом.

*Гипоксический гепатит.* Частота развития гипоксического гепатита при септическом шоке достигает 32 %. Зачастую гипоксический тип поражения печени сопровождается молниеносным течением. На начальном этапе развития гепатита (первые 24 часа) характерно повышение уровней аминотрансфераз и ЛДГ, снижение концентрации протромбина.

*Коагулопатия.* Коагулопатия при сепсисе имеет широкий спектр клинико-лабораторных проявлений, начиная от умеренного отклонения лабораторных результатов (увеличение времени свёртывания, уменьшение количества тромбоцитов) до тяжёлой коагулопатии и/или ДВС-синдрома.

### ***Нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта***

Кишечник играет важную роль в патогенезе сепсиса. Зачастую оценка органной недостаточности при сепсисе фокусируется на дыхательной, сердечно-сосудистой, печёночной, почечной и неврологической системах. К сожалению, симптомы нарушения функционирования ЖКТ неспецифичны и поэтому часто недооцениваются в клинической практике. Состав кишечного

микробиома подвержен изменению при сепсисе и также может способствовать дальнейшему развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Септические состояния глубоко нарушают состав кишечной флоры. Причинные механизмы, лежащие в основе этих изменений, до конца не изучены, но, вероятно, они являются следствием самого сепсиса, а также повреждающего действия медикаментозных вмешательств. Одним из наиболее сильных отрицательных эффектов на микробиоту кишечника среди лекарственных средств оказывают антибиотики. Кроме того, гипоксическое повреждение и воспаление, снижение моторики ЖКТ, нарушение целостности эпителия, сдвиги в КОС, лечение вазопрессорами, ингибиторами протонной помпы, опиоидами и, наконец, парентеральное или энтеральное питание являются потенциальными факторами нарушения микробиома в кишечнике при сепсисе.

### *Энцефалопатия при сепсисе*

Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (СЭ) представляет собой диффузное или многоочаговое поражение головного мозга, вызванное дисрегулируемым иммунным ответом хозяина на инфекцию при отсутствии клинических или лабораторных доказательств первичной мозговой инфекции. Данные о частоте встречаемости СЭ противоречивы: согласно различным источникам, энцефалопатия развивается у 9-71 % септических пациентов. Подобный разброс значений объясняется наличием конкурирующих заболеваний, затрудняющих распознавание СЭ (ОПП, нарушение функции печени, электролитные расстройства), приёмом седативных препаратов, миорелаксантов, ИВЛ. Зачастую неврологические проявления трактуются неверно или вовсе не принимаются во внимание несмотря на их высокую диагностическую значимость (нарушение сознания в шкале qSOFA). В связи с вышеперечисленным, можно предположить, что в действительности частота встречаемости СЭ значительно выше имеющихся литературных данных.

### *ДВС-синдром*

Клиническая картина ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания и проявлений ДВС: тромботических явлений, микроциркуляторных нарушений, геморрагического синдрома, нарушения репарации тканей, анемического синдрома, нарушения гемодинамики и инфекционных осложнений.

*Тромботические явления.* Как правило, тромбы возникают в сосудах среднего и мелкого калибров с развитием клинических проявлений: брыжечные артерии с некрозом кишечника, тромбофлебит, атеросклеротические повреждения. Может наблюдаться тромбирование игл, катетеров, артериовенозных шунтов и фистул, формирование пристеночных тромбов на сердечных клапанах; в области ушка левого предсердия при нарушениях ритма.

*Микроциркуляторные нарушения.* Внутрисосудистое тромбообразование вызывает нарушение микроциркуляции, в результате которого снижается перфузия и оксигенация периферических тканей. С течением времени вследствие шунтирования крови происходит падение периферического давления.



Крайним проявлением нарушения микроциркуляции является развитие полиорганной недостаточности – лёгких (ОРДС), почек (ОПП/ОПН), печени (гиперферментемия, желтуха, синдром острой печёночной недостаточности), головного мозга (энцефалопатия с нарушениями психики вплоть до комы, кровоизлияния в оболочки и паренхиму головного и спинного мозга), надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена); кожи и мышечной ткани (дистрофические изменения, локальные петехии, экхимозы, пурпура на коже и слизистых, кровотечения в местах пункций, инъекций), поджелудочной железы (толерантность к глюкозе, диабетическая кома), ЖКТ (динамическая кишечная непроходимость, нарушение барьерной функции кишечника с последующей транслокацией микрофлоры, язвенные поражения слизистых).

*Геморрагический синдром.* Клинически проявляется кровоточивостью от синяков после незначительных травм до кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных) и кровоизлияний во внутренние органы. Это могут быть гематомы в местах пункций и инъекций и даже кровотечения из мест проколов кожи, сделанных несколько дней назад.

*Нарушение репарации тканей.* Активация тромбоцитов сопровождается выделением тромбоцитарного фактора роста соединительной ткани. При его недостатке нарушается репарация тканей, наблюдается плохое заживление ран и их нагноение. С другой стороны, при избытке факторов роста активизируется процесс образования соединительной ткани с формированием келлоидных рубцов, фиброзированием внутренних органов и сосудистой стенки (атеросклероз, цирроз печени, нефросклероз).

*Анемический синдром.* Клинические проявления связаны с острой постгеморрагической анемией, которая на ранних этапах может не сопровождаться снижением гемоглобина, но по мере перехода ДВС в фазу гипокоагуляции картина анемии со снижением гемоглобина и эритроцитов прогрессивно нарастает.

*Нарушение гемодинамики.* Блокада микроциркуляторного русла микротромбами сопровождается нарастанием, а затем падением ОПСС, снижением АД и централизацией кровообращения. Развивается картина шока.

*Инфекционные осложнения.* Наличие микротромбов и гематом, нарушение микроциркуляции на фоне недостаточного иммунного ответа создают благоприятные условия для их нагноения.

Лечение ДВС основывается на лечении основного заболевания и мерах по пресечению процесса свёртывания крови. С данной целью можно использовать антикоагулянтную терапию и введение препаратов крови по общепринятым методикам.

### **Лечение**

Принципы воздействия на источник инфекции при ведении пациентов с сепсисом/септическим шоком включают выявление локализации очага инфекции и определение возможности его санации (дренирование абсцесса, удаление некротических тканей, потенциально контаминированного устройства).

Инфекционные очаги, предположительно вызывающие септический шок, должны быть санированы в кратчайшие сроки после проведения неотложных мероприятий, поскольку всё дальнейшее лечение без адекватной санации очага будет бесперспективно. Однако скорость протекания процесса может приводить к развитию полиорганной недостаточности в течение нескольких часов, в связи с чем первоочерёдное внимание необходимо уделить коррекции витальных функций организма. С другой стороны, без адекватной санации очага некоторые осложнения не удаётся стабилизировать несмотря на быструю реанимацию и назначение рациональной антибактериальной терапии. Ввиду этого факта, длительные усилия по стабилизации состояния до поиска источника инфекции, особенно в случае септического шока, также не оправданы. Целевой показатель 6-12 часов после постановки диагноза оказывается достаточным в большинстве случаев.

Скорость начала антибактериальной терапии является ключевым фактором положительного клинического эффекта. При наличии сепсиса/септического шока каждый час задержки введения соответствующих антимикробных лекарственных средств связан с заметным увеличением смертности. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано неблагоприятное влияние отсрочки антибактериальной терапии на развитие ОПП, ОРДС и увеличение баллов по шкале SOFA. Несмотря на то, что имеющиеся данные указывают на максимально раннее возможное начало этиотропной терапии после распознавания сепсиса/септического шока, оптимальной целью рекомендовано считать один час.

Рациональная стартовая схема антибактериальной терапии является одним из наиболее важных аспектов в лечении сепсиса/септического шока. Невозможность начала эмпирической терапии связана со значительным увеличением смертности. Однако выбор схемы антибактериальной терапии при сепсисе/септическом шоке не может быть стандартизирован и сведён к общей таблице. Все рекомендации имеют лишь ориентировочный характер, поскольку не могут учесть локальный уровень резистентности госпитальных штаммов микроорганизмов.

При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо придерживаться основополагающих принципов рационального применения антибиотиков в стационаре:

1. Выбор стартовой антибактериальной терапии должен учитывать вероятный спектр возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и степень их устойчивости (локальный микробиологический мониторинг). В определённых случаях необходимо учитывать способность антимикробного лекарственного средства к проникновению в различные ткани и жидкости организма (СМЖ, моча, жёлчь, кость, клапаны сердца и т. д.).

2. Спектр активности эмпирической антибактериальной терапии должен обладать максимальным охватом всех потенциальных возбудителей инфекции данной локализации с учётом возможной резистентности (деэскалационная стратегия). В связи с высокой летальностью септических состояний, эмпирические схемы должны назначаться по принципу «максималь-

ного охвата» (от англ. “over-inclusiveness”). Лишь после выявления этиологического агента спектр антибактериальной активности следует сузить, исключив ненужные **антибиотики** и заменив агенты широкого спектра действия более специфическими (таблица 11). В случае, если бактериологические посевы отрицательны, целесообразно сужение антибактериальной терапии на основании хорошего клинического ответа.

Таблица 11. Выбор антибиотика в зависимости от этиологии сепсиса.

Бактериальный агент	Антибактериальная терапия
<i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антибиотик выбора – пенициллин (ампициллин), если существует чувствительность МИК <math>\leq 0,6</math> мкг/мл, средняя чувствительность 0,12-1 мкг/мл, резистентность <math>\geq 2</math> мкг/мл, очень высокая резистентность <math>&gt; 8</math> мкг/мл;</li> <li>• Цефалоспорины III поколения – цефтриаксон, цефотаксим. МИК <math>\geq 2</math> мкг/мл означает резистентность;</li> <li>• Альтернативные АБП: левофлоксацин, моксифлоксацин, ванкомицин, тейкопланин, линезолид.</li> <li>• При резистентности к <math>\beta</math>-лактамам, ванкомицин – АБП выбора при менингите.</li> </ul>
<i>MSSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АБП выбора – оксациллин (клоксациллин);</li> <li>• Можно использовать цефалоспорины I и III поколений, ампициллин/амоксициллин, моксифлоксацин, клиндамицин.</li> </ul>
<i>MRSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ванкомицин, тейкопланин (дозы зависят от МИК);</li> <li>• Хинупристин/дальфопристин, линезолид, цефтаролин, клиндамицин (только после подтверждения чувствительности).</li> </ul>
<i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, имипенем, меропенем, дорипенем в монотерапии или в комбинации с аминогликозидом или фторхинолоном;</li> <li>• При резистентности к указанным выше АБП – колистин внутривенно в монотерапии, либо в комбинации с рифампицином + в форме аэрозоля, либо только в форме аэрозоля.</li> </ul>
<i>S. maltophilia</i> <i>A. baumannii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тигециклин, фторхинолоны, тетрациклин, сульфаниламид, колистин.</li> <li>• Имипенем, меропенем, дорипенем, сульбактам;</li> <li>• Карбапенем + сульбактам, карбапенем + рифампицин, карбапенем + колистин, тигециклин;</li> <li>• При резистентности к указанным выше АБП – колистин в монотерапии либо колистин + рифампицин.</li> </ul>
<i>Enterobacteriaceae ESBL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем, тигециклин;</li> <li>• Пиперациллин/тазобактам – только при инфекциях мочевых путей;</li> <li>• При резистентности – колистин.</li> </ul>
<i>Enterobacteriaceae KPC</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тигециклин, аминогликозиды, колистин.</li> </ul>
<i>Mycoplasma spp.</i> и	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксициклин, макролид, левофлоксацин, моксифлоксацин.</li> </ul>
<i>C. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Candida spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин с рифампицином.</li> <li>• Флуконазол, эхинокандины, амфотерицин В (альтернативная терапия).</li> </ul>

<i>Aspergillus spp.</i>	• Вориконазол, амфотерицин В (альтернативная терапия).
-------------------------	--

3. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится в течение 48-72 часов после её начала. Если за эти сроки не наблюдается положительного клинического эффекта, режим антибактериальной терапии следует скорректировать.

4. Рекомендуется ежедневный рутинный мониторинг возможности деэскалации антибактериальной терапии, регистрация нежелательных реакций и определение оптимальной продолжительности терапии.

5. При выборе стартовой антибактериальной терапии необходимо учитывать возможность развития грибковой флоры. К факторам риска инвазивных кандидозов относят иммунодефицитные состояния (нейтропения, химиотерапия, трансплантация, сахарный диабет, хроническая печёночная и почечная недостаточность), длительное использование инвазивных сосудистых устройств (катетеры для гемодиализа, центральные венозные катетеры), парентеральное питание, некротический панкреатит, недавние обширные хирургические вмешательства, перенесённая грибковая инфекция в анамнезе и множественная локализация инфекции.

6. Хотя в прошлом применялось профилактическое использование системных антибактериальных лекарственных средств при тяжёлом некротическом панкреатите, недавние клинические рекомендации способствовали отказу от такого подхода. Данный вывод подтверждается метаанализом, который не продемонстрировал клиническое преимущество профилактического применения антибиотиков, которые бы перевешивали их долгосрочные побочные эффекты. Точно так же длительная системная антимикробная профилактика использовалась в прошлом у пациентов с тяжёлыми ожогами. Несмотря на это, кратковременная антибиотикопрофилактика для специфических инвазивных процедур может быть целесообразной.

7. С целью повышения эффективности эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с высоким риском заражения возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью рекомендовано в схему лечения включения хотя бы одного дополнительного антибиотика с активностью против грамотрицательной флоры (таблица 12). Аналогично оправдано добавление иных специфичных антибиотиков в случае подозрения на наличие атипичных патогенов.

Таблица 12. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной флорой.

Микроорганизмы	Факторы риска
1	2
<i>MRSA</i>	Нормальное носительство <i>MRSA</i> Черепно-мозговая травма Внутрисосудистые катетеры Антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени, цефалоспорины III-IV поколения)

	Наличие трофических язв или пролежней Высокий уровень <i>MRSA</i> в отделении
--	--

Окончание таблицы 12

1	2
<i>VRE</i>	Предшествующее применение ванкомицина Нейтропения Длительное нахождение в ОРИТ
<i>Enterobacteriaceae ESBL</i>	Предшествующая (в течение 3 месяцев) терапия цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация ИБЛ > 4 суток Длительная госпитализация
<i>P. aeruginosa</i>	Длительное нахождение в ОРИТ ИБЛ > 4 суток Стернотомия Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза Терапия глюкокортикоидами
Карбапенемазопро- дуцирующие энтеробакте- рии и ацинетобактерии	Предшествующее применение карбапенемов Высокий уровень карбапенемазопро- дуцирующих бак- терий в отделении
Инвазивный кандидоз	Лихорадка длительностью более 4 суток у пациента, получающего адекватную АБТ в стационаре в связи с нозокомиальной инфекцией Распространённая колонизация <i>Candida</i> spp. Наличие двух и более факторов риска: внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносу- прессантов

8. Высокая эффективность эмпирической АБТ может быть достигнута привлечением консультантов по инфекционным болезням, клинических фармакологов. Было показано, что раннее привлечение узких специалистов помогает улучшить исход в ряде случаев.

### 3. Заболевания, протекающие с лимфаденопатией

Увеличение лимфатических узлов диагностируется у пациентов с разной патологией. Как правило у детей доминируют лимфаденопатии инфекционного происхождения или наследственные. У пациентов пожилого и старческого возраста чаще всего обнаруживается лимфаденопатия как проявление злокачественных новообразований. Среди пациентов подросткового, молодого и среднего возраста диагностируются лимфаденопатии разной этиологии. В тоже время необходимо отметить, что увеличение лимфатических узлов является синдромом, а не отдельной нозологической формой заболевания, при этом в подавляющем большинстве случаев он не требует специальной терапии.

Синдром лимфаденопатии характеризуется увеличением поверхностных лимфатических узлов, расположенных подкожно в рыхлой соединительной ткани и являющейся результатом либо воспаления, либо пролиферации. Увеличение глубоких лимфатических узлов определяют специальными терминами: «бронхаденит», «мезаденит» и др.

В норме у взрослых может наблюдаться увеличение отдельных паховых лимфатических узлов, размер которых иногда достигает 1,5-2 см, при этом другие группы лимфатических узлов невидимы и не пальпируются, их устойчивое увеличение чаще всего может быть следствием перенесенных ранее травм или заболеваний. В подобных случаях лимфатические узлы мягко-эластичны, тестоподобной консистенции, безболезненны, подвижны и асимметричны. Необходимость проведения обследования пациента возникает в тех случаях, когда у пациента обнаруживают новые узлы (один или несколько) диаметром от 1 см и более.

Увеличение лимфатических узлов одной группы обозначается как локальная (регионарная) лимфаденопатия. В свою очередь увеличение лимфатических узлов двух групп и более называют полиаденопатией, или генерализованная лимфаденопатия, острая (до 3 месяцев), затяжная (до 6 месяцев) и хроническая (более 6 месяцев).

Лимфаденопатия наблюдается при целом ряде заболеваний (таблица 13), в результате различных патогенетических механизмов:

- вследствие антигенной стимуляции повышение уровня лимфоцитов и макрофагов в ткани лимфатических узлов;
- под действием инфекционных возбудителей инфильтрация воспалительными клетками;
- в результате инфильтрации метастатическими клетками злокачественных новообразований;
- при болезнях накопления (болезни Гоше, Ниманна-Пика) инфильтрация макрофагами с неметаболизированными липидами;
- при заболеваниях, связанных с наследственным дефицитом ферментов.

Учёт характеристик увеличенных лимфатических узлов (размеры; подвижность; консистенция: мягкая, эластичная, плотная, флюктуирующая; реакция на пальпацию: болезненная, безболезненная; наличие или отсутствие сопутствующих изменений кожи и подкожной клетчатки; наличие или отсутствие сопутствующего лимфангоита) существенно помогает в дифференциальной диагностике лимфаденитов. При этом, можно использовать анатомическую классификацию регионарного лимфаденита: затылочной области головы, шеи, аксиллярной зоны, паховый лимфаденит и др.

### ***Затылочный лимфаденит***

Затылочный лимфаденит является следствием большого количества заболеваний. К ним относятся инфекции волосистой части головы такие как педикулёз или дерматофития.

Особое дифференциальнодиагностическое значение лимфаденит затылочной области имеет при генерализованных вирусных инфекциях, в частности при краснухе и кори. Экзантема при краснухе сходна с экзантемой при кори, несмотря на то, что при краснухе отсутствует этапность высыпаний, в подавляющем большинстве случаев элементы сыпи не склонны к слиянию, более бледные, исчезают как правило через 2–3 дня, без остаточной пигментации и последующего шелушения. При этом затылочная лимфаденопатия позволяет без особых затруднений дифференцировать два этих заболевания между собой. При краснухе затылочные и заднешейные лимфатические узлы увеличены незначительно, и как правило при пальпации они мягкой эластичной консистенции, безболезненные и подвижные.

Затылочный лимфаденит - ранний симптом, который обычно предшествует высыпаниям на коже. В ряде случаев кроме затылочных лимфоузлов, в процесс могут вовлекаться и заднешейные, крайне редко может развиваться генерализованная лимфаденопатия.

Среди системных инфекций затылочный лимфаденит иногда диагностируется при ветряной оспе, опроверждающейся умеренной лихорадкой, катаральными симптомами и соответствующей экзантемой. Необходимо отметить такие заболевания как сифилис и туберкулёз при которых может отмечаться лимфаденит затылочной и шейной областей, но в таких случаях практически всегда отмечаются поражение лимфатических узлов других групп.

### ***Шейный лимфаденит***

При лимфаденопатии этой локализации наблюдается поражение подчелюстных и переднешейных групп лимфоузлов. Увеличение этой группы лимфоузлов диагностируется при инфекционных поражениях полости рта, окологлоточного лимфатического кольца и самой глотки. В этом отношении в первую очередь необходимо отметить ангины стрептококковой и стафилококковой этиологии.

У пациентов со стрептококковой ангиной реакция подчелюстных лимфоузлов более выражена, они заметно увеличены, плотные и болезненные при пальпации. В тоже время при стафилококковой этиологии ангины подчелюстные лимфоузлы в большинстве случаев увеличены меньше, практически безболезненные, при плотной эластичной консистенции.

При ангине Симановского наблюдается умеренное увеличение подчелюстных лимфатических узлов на стороне поражения, т.к. данное заболевание имеет одностороннюю локализацию.

У пациентов с дифтерией как правило реакция подчелюстных лимфоузлов имеет двусторонний характер. При этом, лимфоузлы увеличены незначительно, плотной консистенции и слабо болезненные. При субтоксической и токсической формах дифтерии диагностируется отёк подкожной клетчатки, изменяющий конфигурацию шеи, что затрудняет пальпацию лимфоузлов.

У пациентов с инфекционным мононуклеозом в процесс вовлекаются не только шейные лимфатические узлы. При данном заболевании часто поражаются миндалины, поэтому подчелюстной и переднешейный лимфаденит более выражен. В таких случаях лимфоузлы увеличены умеренно, при пальпации плотно-эластичной консистенции, подвижны, умеренно болезненны. Увеличение других групп лимфатических узлов при инфекционном мононуклеозе наблюдается редко. В дифференциальной диагностике имеет значение гепатолиенальный синдром, диагностируемый с 3-4-го дня заболевания, в ряде случаев появление пятнисто-папулёзная сыпь и волнообразной лихорадки. При затяжном течении инфекционного мононуклеоза лихорадка продолжается 3-4 недели. Подобные клинические признаки могут диагностироваться при цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмозе.

Таблица 13. Причины лимфаденопатии

Характер патологии	Нозологические формы
Инфекционные заболевания	<b>Вирусные инфекции</b> (инфекционный мононуклеоз, краснуха, ВИЧ-инфекция и др.); <b>бактериальные инфекции</b> (стрептококковые, стафилококковые, бруцеллез; туляремия; листериоз и др.); <b>микозы</b> (кокцидиомикоз, гистоплазмоз); <b>хламидиозы; микобактериальные инфекции</b> (туберкулез, лепра); <b>паразитарные инфекции</b> (филяриоз, токсоплазмоз); <b>спирохетные инфекции</b> (сифилис, лептоспироз и др).
Иммунные заболевания	<b>Ревматические</b> (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, узелковый полиартериит и др.); <b>аллергические</b> (хроническая медикаментозная аллергия)
Злокачественные новообразования	<b>Болезни крови</b> (гемобластозы, лимфома); <b>метастазы злокачественных опухолей</b> (меланома, саркома Капоши, нейробластома, опухоли разной локализации)
Эндокринная патология	Гипотиреоз
Заболевания, связанные с накоплением липидов	Болезни Гоше и Ниманна-Пика
Другие заболевания	Саркоидоз, амилоидоз, наследственные заболевания

Шейный лимфаденит нередко наблюдается у пациентов с аденовирусной инфекцией. Практически любой возбудитель способствующий развитию острой респираторной инфекции может приводить к развитию регионарного лимфаденита.



Особое значение имеет лимфаденит туберкулёзной этиологии, при котором наблюдаются лимфоузлы спаенные между собой, но не с окружающими тканями. Пакет лимфоузлов чаще всего несимметричен, различного размера; при пальпации обычно безболезнен. Туберкулезное поражение шейных лимфоузлов протекает длительно. При биопсии лимфатических узлов у таких пациентов диагностируется специфическая гранулёма с казеозным некрозом.

Специфическая природа шейного лимфаденита нередко наблюдается при экстрагенитальной локализации первичной сифиломы в области губы, языка. При этом, достаточно выраженный регионарный лимфаденит развивается на 5–8 день после появления твёрдого шанкра и сохраняется значительно дольше последнего как при соответствующем лечении, так и без него. При пальпации лимфоузлы безболезненны, плотно-эластичной консистенции, подвижны, не спаяны между собой и окружающими тканями, различного размера. Изменения на коже отсутствуют.

Увеличение шейных лимфатических узлов может наблюдаться и у пациентов с болезнью Кавасаки. Заболевание преимущественно встречается у детей до 5 лет. При данном системном васкулите поражение шейных лимфоузлов сопровождается лихорадкой свыше 5 дней, появлением плотной эритемы ладоней и подошв, скарлатиноподобной сыпи.

### ***Регионарный лимфаденит другой локализации***

Кроме выше изложенных лимфаденопатий, достаточно частой локализацией лимфаденита являются паховые и подмышечные области. В таких случаях внедрение инфекционного возбудителя может быть расположено на всей поверхности кожи верхних и нижних конечностей.

При гнойно-септических поражениях кожи и подкожной клетчатки (фурункул, панариций, абсцесс, глубокая пиодермия и др.) практически всегда диагностируется региональное увеличение лимфоузлов. Однако, увеличение как паховых, так и подмышечных лимфоузлов может наблюдаться и при целом ряде других состояний: возможных травм (даже незначительных), укусов насекомых и т. п., так как малозаметных повреждений бывает достаточно для вовлечения в процесс лимфатических узлов.

При дифференциальной диагностике увеличенных подмышечных или паховых лимфоузлов необходимо исключать бубонную форму чумы (у лиц из эндемичных районов), туляремию, кожную форму сибирской язвы, ВИЧ-инфекцию, болезнь «кошачий царапины», болезнь укуса крысы (содоку).

У пациентов с бубонной формой чумы заболевание начинается с появления резко болезненных конгломератов лимфатических узлов, чаще всего паховых, и как правило с одной стороны. Лимфатические узлы в течение нескольких дней значительно увеличиваются в размере, кожные покровы над ними становятся гиперемизированными. Позднее в процесс вовлекаются другие области, что обозначается как появление вторичных бубонов. В первичном очаге конгломерат лимфатических узлов размягчается, пальпаторно отмечается флюктуация, пунктат имеет гнойным или геморрагический характер. В случае отсутствия антибактериальной терапии может наблюдаться самопроизвольное вскрытие бубонов с образованием свищей и выделением

гнойного отделяемого. Состояние пациентов в первые дни заболевания нередко бывает удовлетворительным или сопровождаться субфебрилитетом, в связи с этим необходимо всегда относиться с осторожностью к больным из природно-эндемических очагов чумы. Состояние пациентов ухудшается, как правило, к 4–5-му дню заболевания, возможна и генерализация инфекции. В диагностике чумы, кроме эпидемиологических и клинических данных, используется микроскопия пунктата поражённого лимфоузла (выявление Грам-биполярно окрашенных палочек), однако точный диагноз устанавливается после бактериологического исследования посевов отделяемого бубона.

У пациентов с туляремией, несмотря на многообразие входных ворот инфекции, бубонная и кожно-бубонная формы болезни развиваются при контактах с инфицированными грызунами или укусах кровососущих насекомых. В последние годы первичный аффект, на месте которого развивается язва, чаще всего локализован на руках, но возможно и другое место расположения. В ответствии с первичным аффектом развивается и региональное поражение лимфатических узлов (чаще всего кубитальных или аксиллярных). При этом, необходимо отметить, что регионарный лимфаденит развивается позднее, чем при чуме (на 3 – 5-й день болезни), в то время как симптомы интоксикации выражены сразу (гипертермия, головная и мышечные боли, бессонница, возможна рвота). Увеличение лимфоузлов при туляремии выражено значительно, они подвижны, нет периаденита, отмечается болезненность при пальпации. В свою очередь, нагноение бубонов и образование свища встречается редко, а если и происходит, то в более поздние сроки, чем при чуме (в конце третьей недели заболевания). Если внедрение возбудителя происходит в полости рта или миндалинах, в процесс вовлекаются подчелюстные и шейные лимфоузлы. При очень редкой глазобубонной форме первичный аффект локализован на конъюнктиве. Во всех случаях подозрения на туляремию необходимо проводить диагностику с учетом клинико-эпидемиологических данных, лабораторного обследования, с использованием серологических реакций РА и РНГА, кожной пробы с тулярином.

У пациентов с кожной формой сибирской язвы также развивается регионарный лимфаденит. В таких случаях на коже пациентов появляется красное зудящее пятнышко, которое переходит в папулу, а затем в везикулу с прозрачным или геморрагическим содержимым. Расчесывание пораженной зоны приводит к возникновению язвы с тёмным дном и обильным выделением серозного экссудата. В этот период возникает регионарный лимфаденит, с формированием воспалительного валика вокруг язвы и образованием «дочерних» везикул, развивается обширный отёк всей поражённой зоны. Главным отличием является отсутствие чувствительности в месте локализации язвенного дефекта и полное отсутствие болезненности при пальпации поражённых лимфоузлов.

Причиной аксиллярного лимфаденита может быть опоясывающий лишай (Herpes zoster). При данном заболевании везикулярные высыпания по ходу межрёберного нерва с одной стороны сопровождаются выраженной болезненностью, умеренной гиперемией на фоне умеренно выраженного обще-

интоксикационного синдрома. У пациентов с опоясывающим лишаем регионарный лимфаденит соответствующей пораженной стороне характеризуется небольшими размерами, подвижностью и безболезненностью лимфоузлов при пальпации.

У пациентов с болезнью «кошачьей царапины» всегда диагностируется локальное увеличение регионарных лимфатических узлов, причем, чаще кубитальных и аксиллярных, имеет место связь с местом расположения первичного аффекта. Возбудителем заболевания является *Bartonella henselae*, которая проникает в организм человека от заражённого животного при укусах, ослонении или царапинах. Инкубационный период при данном заболевании не превышает 2 – 3 недели, в ряде случаев может продолжаться и до 1 - 2 месяцев. Первичный аффект имеет вид язвочки или болезненной папулы, диагностируется без затруднений. Самочувствие пациентов при этом не страдает. Регионарный лимфаденит возникает через 2 – 4 недели после инфицирования. В случаях если первичный аффект располагается в области лица или шеи, диагностируется поражение околоушные, подчелюстные или переднешейные лимфоузлы. Лимфатические узлы увеличены до 3-5 см, болезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями и кожей. У половины пациентов происходит нагноение лимфатических узлов. Средняя длительность аденопатии составляет около 3 месяцев. Температура тела от фебрильной до гипертермической повышается не более чем у 30-35% пациентов. Интоксикационный синдром как правило длится 1-2 недели, причем на его фоне возникает гепатолиенальный синдром. Глазные формы заболевания наблюдаются не более чем у 7% пациентов и по своим клиническим проявлениям эти формы напоминают окулогландулярный синдром Парино. Поражается, как правило, один глаз, при этом характерно возникновение конъюнктивита с последующим появлением на конъюнктиве одного или нескольких узелков, которые изъязвляются. Воспалительный процесс длится не менее 1-2 недель. Парааурикулярный лимфатический узел увеличивается, часто нагнаивается. В остром периоде наблюдается выраженный общеинтоксикационный синдром. Постановка диагноза классической формы инфекции не представляет больших трудностей и базируется на эпидемиологических данных (контакт с кошкой), наличии первичного аффекта и регионарного лимфаденита. Диагноз может быть подтвержден положительным кожным тестом с использованием специального антигена.

Содоку - зоонозная природно-антропургическая бактериальная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся рецидивирующей лихорадкой, лимфаденитом и полиморфными высыпаниями. Резервуар и источник инфекции - крысы и, реже, другие животные (собаки, кролики, белки, ласки). Заражение наступает при укусах. Естественная восприимчивость людей высокая. Болезнь встречается на всех континентах, что обусловлено повсеместным распространением грызунов. Заболевания чаще регистрируются в виде спорадических случаев, возникающих в быту. Известны профессиональные заболевания среди охотников. Инкубационный период длится 1-4 недели, чаще 10-14 дней. Возбудитель

(*Spirillum minus*) внедряется через поврежденные кожные покровы. На месте внедрения отмечается слабо выраженный первичный аффект (гиперемия, отечность, небольшие геморрагии). Затем спираиллы лимфогенно достигают регионарного лимфатического узла, где происходит их размножение и накопление. Заболевание начинается остро, с появления симптомов интоксикации, высокой лихорадки (до 39-40°C и выше), обычно сопровождающейся ознобом, головной боли. Лихорадка сохраняется на протяжении 5-7 дней, затем критически с проливным потом падает. Для содоку характерны рецидивы лихорадки: через 3-5 дней после нормализации температуры она вновь начинает нарастать, достигая высоких цифр и сохраняясь в течение 2-4 дней. После повторной нормализации температуры через 5-8 дней приступ может вновь повториться. Число приступов (при отсутствии этиотропной терапии, в случае затяжного течения заболевания) может достигать до 10-20 и более, заболевание может затянуться на несколько месяцев. Нередко, начиная со 2-3-го приступа, появляется пятнисто-папулезная, уртикарная или розеолезная сыпь. Сыпь наблюдается только в период приступов, во время апиреksии она исчезает. Высыпания располагаются по всему телу, сгущаясь в области первичного аффекта. Встречаются спленомегалия, полиартриты, миокардит. Диагноз основывается на данных эпиданамнеза заболевания, анализе клинической картины, данных лабораторных методов исследования (обнаружение спирохет в "толстой капле" крови, взятой из места укуса на высоте приступа, или регионарного лимфатического узла, реакция лизиса и агглютинации *S. minus* с сывороткой крови пациента).

У пациентов с споротрихозом также может диагностироваться лимфаденит кубитальных и аксиллярных лимфоузлов. Возбудитель заболевания (*Sporotrichum schenckii*) проникает в организм человека через кожные дефекты в области кистей и предплечий. Чаще данное заболевание встречается у людей, работающих в области растениеводства, цветоводства или у лиц просто связанных с растениями. При споротрихозе ранним специфическим симптомом заболевания является лимфангит с возникновением чаще всего безболезненных подкожных уплотнений по ходу лимфатических сосудов, и гиперемией кожи над зоной поражения. У большей части пациентов присоединяется регионарный лимфаденит, с изъятием подкожных узелков. В дифференциальной диагностике основная роль принадлежит посевам материала, полученного при проведении пункционной биопсии поражённого лимфатического узла.

Паховый лимфаденит всегда должен рассматриваться как один из важных симптомов сифилиса, т.к. при данном заболевании он относится к компонентам связывающие первичную сифилему и регионарный лимфоузел. Возбудитель сифилиса (*Treponema pallidum*) имеет три формы существования: спиралевидную (типичную), инцистированную и L-форму. При ранних заразных формах сифилиса доминирующей является спиралевидная. Для раннего сифилиса характерно наличие эрозий или язв в области гениталий (или другой локализации) с хрящевидным инфильтратом в основании, регионарный лимфаденит невоспалительного характера, безболезненный, в отделе-

мом эрозии (язвы) обнаруживается бледная трепонема. Выраженный регионарный лимфаденит как правило развивается на 5 – 8 день после появления твёрдого шанкра и диагностируется дольше него как при соответствующем лечении, так и без него. При этом, паховые лимфоузлы увеличиваются при аногенитальной локализации первичной сифиломы, в процесс вовлекаются несколько лимфоузлов с обеих сторон (один узел обычно увеличен больше остальных). Лимфоузлы плотно эластической консистенции, подвижны, не спаяны между собой и окружающими тканями, изменения на кожных покровах отсутствуют, размеры могут достигать значительной величины, безболезненны при пальпации. Специфическое лечение назначается больному сифилисом после установления диагноза. Сифилис диагностируется на основании жалоб пациента, клинических проявлений, эпидемиологических данных, обнаружения возбудителя заболевания (при соответствующих клинических проявлениях) и результатов серологического исследования (КСР; МРП или ее аналогов – VDRL, RPR, РПГА, РИФ-абс, ИФА, в ряде случаев – РИБТ, ПЦР).

Мягкий шанкр - острое инфекционное заболевание, которое проявляется болезненной язвой (язвами) на наружных половых органах и регионарным гнойным лимфаденитом. В течение первых суток после генитального контакта на месте внедрения возбудителя (*Haemophilus ducreyi*) возникает красноватое отечное пятно, увеличивающееся по периферии (наружные половые органы, лобок, внутренняя поверхность бедер, область ануса). Через сутки в центре пятна образуется пустула, а на ее месте через 3-4 дня начинает формироваться болезненная быстрорастущая (до 2 см в диаметре) язва, с подрытыми, неровными краями, периферическим воспалительным венчиком, без признаков инфильтрации, мягкая при пальпации, с обильным гнойно-геморрагическим отделяемым. Мягкий шанкр может осложняться явлениями фимоза и парафимоза; образованием лимфангита, однако наиболее часто - регионарного одностороннего лимфаденита паховых (50% пациентов), реже бедренных лимфатических узлов. Лимфаденит развивается через 1-2 недели после появления язвы, лимфоузлы при этом спаяны друг с другом и подлежащими тканями, воспалены, могут вскрываться с выделением гноя, иногда с общетоксическими явлениями и образованием типичного мягкого шанкра, который в течение месяца (и более) заживает с образованием рубца (шанкروزный бубон). В диагностике используют аспирацию поражённых лимфоузлов с бактериологическим исследованием материала или бактериоскопию язвенного отделяемого.

Донованоз (венерическая гранулема, пятая венерическая болезнь и др.) – хроническая, медленно прогрессирующая бактериальная инфекция половых органов и перианальной области, которая передается преимущественно половым путем и характеризуется изъязвлением кожи, разрушением подлежащих тканей, вегетациями, поражением генитально-перигенитальных лимфатических узлов. Возбудитель (*Calymmatobacterium granulomatis*) проникает через микротравмы кожи и слизистых оболочек, вызывая воспалительную реакцию в дерме, реже в подкожной клетчатке. Типичная донованозная язва

имеет вид растущей массы грануляций, напоминающих опухоль, с зубчатыми (волнистыми) краями и резкими границами, мягкую на ощупь. Окружающая ее кожа может быть отечной и уплотненной, ярко-красного цвета. При некротической форме заболевания появляются глубокие язвы с гнойным распадом тканей, вплоть до фасций, мышц и костей. У женщин наружные половые органы, промежность и область заднего прохода могут быть полностью разрушены, у мужчин возможен некроз полового члена. Этот процесс сопровождается лимфангитом и лимфаденитом, симптомами интоксикации (слабость, головная боль, озноб, лихорадка, вторичная анемия). В результате генерализации процесса инфекция может метастазировать в среднее ухо, печень, селезенку, кости, возможно развитие сепсиса с летальным исходом. Возбудителя донованоза выявляют в мазках-отпечатках раздавленных кусочков ткани краев язв между предметными стеклами. В окрашенных по Райту или Гимзе препаратах обнаруживаются макрофаги с цитоплазматическими включениями – тельцами Донована.

### **Дифференциальная диагностика лимфаденитов**

В случаях диагностики инфекционного заболевания с синдромом лимфаденита, необходимо определиться связан этот синдром с инфекционной болезнью или он обусловлен другим заболеванием не инфекционной природы. В таких случаях применяя синдромальный подход к диагностике, можно по клиническим симптомам установить инфекционную болезнь, протекающую с лимфаденопатией. Правильно и тщательно собранный эпидемиологический анамнез, оценка особенностей клинического течения заболевания (характер лихорадки, появление экзантемы, её локализация, сроки, изменения в зеве, наличие или отсутствие гепатолиенального синдрома характер и динамика лимфаденита и др.) помогают своевременно диагностировать конкретную нозологическую форму (инфекционный мононуклеоз, ангина, дифтерия, СПИД, ветряная оспа, корь, краснуха, брюшной тиф, листериоз, туберкулёз, токсоплазмоз, ЦМВ инфекция и др). Необходимо отметить, что лимфаденит является синдромальным диагнозом. В связи с этим в каждом конкретном случае необходимо, по возможности, определить этиологию заболевания, что крайне важно для проведения как адекватной терапии, так и своевременных противоэпидемических мероприятий. Эпидемиологические, бактериологические, вирусологические, серологические, инструментальные и лабораторные методы исследования не всегда в раннем периоде заболевания могут помочь в этиологической расшифровке диагноза. В последнее время с успехом может использоваться ПЦР диагностика, позволяющая в биологическом материале в сравнительно ранние сроки обнаруживать нуклеиновые кислоты как бактериальных, так и вирусных возбудителей инфекционных болезней. В тоже время необходимо признать, что даже проведение полного обследования с применением современных методов исследования, у части пациентов не удается расшифровать этиологию лимфаденита.

Если инфекционное заболевание приобретает затяжной характер или переходит в хроническую форму, то чаще всего развивается полилимфаденит с лимфоцитарной инфильтрацией и сохранением морфоанатомической

структуры лимфоузлов. Признавая тот факт, что полилимфаденит в клинике инфекционных заболеваний является следствием системного инфекционного процесса, необходимо помнить, что при нарушении в системе иммунитета пациента, может произойти прорыв при локальной инфекции и в инфекционный процесс вовлекаются отдаленные лимфоузлы или развивается бактериемия. В частности при сепсисе генерализованный лимфаденит является вторичным состоянием.

При инфекционных заболеваниях нередко диагностируется увеличение лимфоузлов, при этом болезненность последних возникает или вследствие периаденита, или в результате растяжения соединительно-тканной капсулы. Среди вирусных инфекций, сопровождающихся генерализованным лимфаденитом, первое место по частоте занимают такие заболевания, как инфекционный мононуклеоз и краснуха. У пациентов инфицированных ВИЧ ранним клиническим проявлением может быть генерализованная лимфаденопатия. При этом при первичном ВИЧ нередко обнаруживается распространенная экзантема, затрагивающая подошвы и ладони. Дальнейшее развитие заболевания сопровождается вторичной полилимфаденопатией. Нередко процесс начинается с затылочных, шейных, подмышечных лимфоузлов. Диагностическим признаком при ВИЧ-инфекции является увеличение не менее 2-х групп лимфоузлов за период не менее 3-х месяцев. В процессе развития заболевания лимфоузлы увеличиваются в размере и могут достигать 5 см в диаметре, при этом при пальпации лимфоузлов отсутствует болезненность и выявляется тенденция к их слиянию.

Значительно реже генерализованный лимфаденит диагностируется при аденовирусной и цитомегаловирусной инфекциях. Указанные вирусы могут вызывать инфекционные заболевания, клинически сходные с инфекционным мононуклеозом. У таких пациентов на фоне длительной лихорадки развивается полилимфаденит, увеличивается печень и селезенка, наблюдается сходная с мононуклеозом картина периферической крови. Окончательный диагноз нередко удается поставить после лабораторных исследований (серологические, вирусологические исследования, ПЦР диагностика).

У ряда пациентов с длительным немотивированным субфебрилитетом и полилимфаденитом нередко диагностируется хронический токсоплазмоз. При этом основным является указание на тесный контакт с кошками или употребление в пищу сырого мяса. У данной категории пациентов токсоплазмоз чаще всего протекает в в первично-хронической или латентной форме. Помимо субфебрильной температуры тела и полилимфаденита у пациентов с хроническим токсоплазмозом диагностируется мезаденит, миозит, обнаруживаются функциональные изменения со стороны ЦНС. У женщин наблюдается привычное невынашивание беременности. Несколько реже диагностируется нарушение зрения, увеличение печени и селезенки. Необходимо отметить, что лимфатические узлы у пациентов с токсоплазмозом, как правило, небольших размеров, при пальпации плотные, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями, подвижны.

Микрополиаденит нередко диагностируется у пациентов с септической формой бруцеллеза. Для данной группы пациентов характерна лихорадка (до 40<sup>0</sup> С) хорошее самочувствие и незначительное увеличение всех групп лимфатических узлов, при этом наблюдаются умеренно-выраженные симптомы интоксикации, гепатоспленомегалия.

У пациентов с хроническим бруцеллезом как правило отмечается микрополиаденит на фоне длительного субфебрилитета и умеренной гепатоспленомегалии. При этом как правило наблюдаются поражения мышц, суставов, периферической и репродуктивной систем. Одним из главных факторов в постановке диагноза бруцеллез является эпидемиологический анамнез – контакт с сельскохозяйственными животными, употребление сырого молока и молочных продуктов. Окончательный диагноз устанавливается после проведения лабораторных исследований (реакция Райта и Хеддельсона, внутрикожная проба Бюрне с бруцеллином).

Вторичный период сифилиса в большинстве случаев характеризуется генерализованной лимфаденопатией, возникающей одновременно с появлением вторичных сифилид. У таких пациентов при пальпации диагностируются умеренно увеличенные затылочные, околоушные, шейные и аксиллярные группы лимфоузлов, при этом полиаденит без лечения сохраняется дольше высыпаний, иногда в течении нескольких месяцев. В этом периоде сифилиса в диагностике помогают серологические исследования.

При дифференциальной диагностике полиаденопатии помимо инфекционных заболеваний необходимо помнить о ряде неинфекционных болезней, среди которых следует выделить опухоли и заболевания соединительной ткани.

Среди онкогематологических заболеваний генерализованная лимфаденопатия диагностируется при лимфолейкозе. Лимфомы и лимфосаркомы в подавляющем большинстве случаев сопровождаются полиаденопатиями.

Полиаденопатия характерный признак лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина), при котором характерно обнаружение в биоптате лимфоузла специфических клеток Березовского-Штернберга.

Развитие полиаденопатий характерно для болезней соединительной ткани, нередко присутствуют у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.



## 4. ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция - хроническое вирусное заболевание человека с преимущественным поражением иммунокомпетентных клеток крови (Т-хелперов) и органов иммуногенеза, заключительным этапом которого является тотальное угнетение иммунной системы и развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа), проявляющегося рядом характерных оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных новообразований.

### 4.1.Этиология ВИЧ-инфекции

ВИЧ - представитель семейства ретровирусов, относится к подсемейству лентивирусов (медленных вирусов). Зрелый вирион имеет диаметр около 100 нм. Вирион представлен оболочкой, матриксным слоем, оболочкой нуклеоида (сердцевинной частью) и геномной РНК с поддерживающими белками - нуклеопротеидами. В мире распространены два типа вирусов ВИЧ - ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются структурой, антигенным составом и особенностями распространения.

Наружная мембрана вируса пронизана оболочечными белками gp41 и gp120 с молекулярной массой 41 и 120 кДа, соответственно. Молекулы gp120 могут отрываться от вирусной частицы и с током крови поступать в ткани, что имеет существенное значение в патогенезе ВИЧ-инфекции.

Оболочка нуклеоида (сердцевинная часть) построена из молекул белка p24 с молекулярной массой 24 кДа. Внутри нуклеоида заключены геном вируса (две молекулы РНК), белок с молекулярной массой 7 кДа и комплекс ферментов: обратная транскриптаза, РНКазы и протеаза.

Геном ВИЧ состоит из 9 генов, которые представлены 3 структурными (gag - группо-специфический антиген, pol - полимеразы, env - оболочка), характерными для всех ретровирусов, и 6 регуляторными (tat - транскрипционный активатор транскрипции, rev - регулятор экспрессии вирусных белков, vif - фактор инфекционности вириона, nef - фактор негативной регуляции, а также гены vpr, vpx для ВИЧ-1, vprx для ВИЧ-2, функция которых до сих пор не ясна).

Ген tat - наиболее активный регулятор, резко (до 1 000 раз) усиливающий репликацию вируса. Он также регулирует экспрессию клеточных генов. Ген rev избирательно активирует синтез структурных белков вируса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции ген rev замедляет синтез регуляторных белков. Ген nef при взаимодействии с LTR (длинными концевыми повторяющимися последовательностями нуклеотидов) замедляет транскрипцию вирусной РНК, обеспечивая равновесие между вирусом и организмом. Синхронная активация tat и nef обуславливает взвешенную репликацию вируса, не приводящую к гибели инфицированной вирусом клетки.

Структурные гены gag, pol и env обеспечивают синтез белков вириона. Помимо структурных и регуляторных генов, в состав генома ВИЧ-1 входят длинные концевые повторы (LTR), а в состав генома ВИЧ-2 - дополнительный ген X с неизвестной функцией. ВИЧ-1, в зависимости от строения фраг-

ментов гена *env*, имеет субтипы (клайды) А, В, С, D, E, F, G, H, J и др., а также О (от outlier - в стороне). Субтипы А–Н составляют группу М (major, т. е. основную), на настоящий момент доминирующую в мире, причем почти половина всех зарегистрированных случаев заболевания вызвана вирусом субтипа С. С 1990 г. идет рост распространенности субтипа Е. В России наблюдается следующее соотношение различных субтипов вируса: В - 66%, А/С - 21%; в Беларуси и на Украине также преобладают субтипы А и С.

ВИЧ отличается исключительно высокая генетическая изменчивость, частота генетических ошибок при репликации составляет  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  ошибок на один нуклеотид на цикл репликации. В итоге наблюдается высокая генетическая изменчивость, проявляющаяся в вариабельности антигенных и биологических свойств различных изолятов вирусов. Это во многом связано с продуктом гена *env* вируса - белком gp120, вариабельность аминокислотной последовательности которого составляет 5–20% для изолятов одного субтипа и 25–35% для разных субтипов. Особенно вариабелен участок gp120, состоящий из 35 аминокислот и образующий петлеобразный домен («V3-петля»), к которому вырабатывается 80–95% всех вирус-нейтрализующих антител.

Исключительная генетическая изменчивость позволяет вирусу выжить в инфицированном организме, постоянно уходя от воздействия его иммунной системы. Вскоре после первичного заражения в организме инфицированного уже присутствует более 100 млрд вирионов, генетически крайне разнородных, что в условиях проведения антиретровирусной терапии обуславливает возможность селекции лекарственно-резистентных штаммов.

Наряду с генетическими особенностями, субтипы ВИЧ-1 имеют и фенотипические различия. По характеру цитопатического действия изоляты разделяют на: а) низко реплицирующиеся, неспособные к образованию синцития; б) высоко реплицирующиеся, не образующие синцитий (НСО) и в) высоко реплицирующиеся, образующие синцитий (СО). По тропизму классифицируют лимфоцитотропные изоляты (выявляются в разгаре болезни) и моноцитотропные изоляты (могут быть найдены на начальных этапах болезни).

Прогрессирование ВИЧ-инфекции связано со степенью тропизма вируса к Т-хелперам, способностью индуцировать образование синцития и/или с высокой репликативной активностью. Мутации в гене *env* определяют переход изолятов НСО в СО. Переход в СО происходит при снижении уровня CD4+клеток до 400–500 в 1 мкл. При появлении СО-изолятов ВИЧ дальнейшее падение уровня CD4+ клеток происходит быстрее. В стадии СПИД СО-варианты ВИЧ выявляются у 80% пациентов, следовательно, и НСО-изоляты могут обусловить формирование терминальной стадии и смерть пациента. Мутации в гене *pol* приводят к формированию резистентности ВИЧ к ингибиторам обратной транскриптазы. Быстрое снижение уровня CD4+ лимфоцитов связано с более высоким уровнем репликативной активности изолятов ВИЧ.

## 4.2. Эпидемиология ВИЧ-инфекции

В настоящее время распространение ВИЧ носит характер пандемии. По очень приблизительным оценкам, в мире насчитывается 36–48 млн. ВИЧ-инфицированных, в том числе в Африке к югу от Сахары проживает 25–28,2 млн из них, в Восточной Азии - 4,6–8,2 млн, в Латинской Америке - 1,3–1,9 млн, в Восточной Европе и Центральной Азии - 1,2–1,8 млн, в Северной Америке - 0,79-1,2 млн, в Западной Европе - 0,52–0,68 млн. 95% ВИЧ-инфицированных живут в странах со средним или низким уровнем дохода.

Сегодня по крайней мере 1 из каждых 100 взрослых в наиболее сексуально активном возрасте (15–49 лет) инфицирован ВИЧ, и только очень малая часть, около 10%, знает о том, что они инфицированы. Многолетнее бессимптомное течение заболевания позволяет вирусу незаметно распространяться очень долгое время. Примерно через каждые 8–10 месяцев число пациентов со СПИДом удваивается, из них половина умирает в течение 5 лет. По данным ВОЗ, ежедневно около 14.000 человек заражаются ВИЧ (3/4 из них - при гетеросексуальных контактах). Около 2 000 из инфицированных - дети младше 5 лет. Почти все остальные - это молодые люди в расцвете сил (около 50% инфицированных - женщины). За год выявляется около 5 млн ВИЧ-инфицированных, из них 0,7 млн - дети до 15 лет. За год от СПИДа умирает около 3 млн человек, из них 0,5 млн - дети до 15 лет.

ВИЧ передается тремя путями:

1. При гетеросексуальных и гомосексуальных половых сношениях,
- 2 Парентерально с кровью и ее препаратами,
- 3 Вертикально, от инфицированной матери к ребенку (внутриутробно, во время родов или при кормлении грудью).

Прослеживается несоответствие между риском заражения и реальным вкладом в распространенность ВИЧ-инфекции различных путей инфицирования. Доминирование того или иного пути передачи варьирует в зависимости от социальных, культурных, этнических условий, особенностей уклада жизни. Половой путь при сравнительно низком риске передачи является в настоящее время ведущим в мире (таблица 14).

Таблица 14. Удельный вес различных путей передачи ВИЧ (по Т. Mertens, P. Piot, 2015 )

Вид передачи ВИЧ	Удельный вес, %
Половой	70–80
Перинатальный	5–10
Инъекционный	5–10
Трансфузионный	5–10

В этой связи необходимо отметить, что любая эпидемия (в том числе ВИЧ-инфекции) проходит в своем развитии 3 фазы: инициации, концентрации и генерализации.

К *фазе инициации* относится период, когда инфекция на данной территории практически отсутствует; отмечается регистрация единичных (спора-

дических) случаев заболевания, преимущественно завозных. Случаи эти в основном эпидемиологически не связаны между собой. На этом этапе ВИЧ-инфекция может передаваться любыми путями (это зависит от индивидуальных пристрастий приезжих инфицированных), но преобладают обычно инъекционный (при внутривенном введении наркотических средств) и половой (при гомо- и бисексуальных половых контактах).

В *фазе концентрации* инфекция циркулирует на данной территории преимущественно среди лиц, принадлежащих к группам риска. Преобладают инъекционный (при внутривенном введении наркотических средств) и половой (при гомо- и бисексуальных половых контактах) пути передачи ВИЧ. Заметную роль может играть вертикальная передача инфекции. Для данной фазы распространения ВИЧ характерно преобладание числа заболевших мужчин над женщинами, иногда значительное (вплоть до 15:1), поскольку среди мужчин более распространены как гомосексуальные половые отношения, так и внутривенная наркомания.

В *фазе генерализации* инфекция выходит за пределы групп риска и быстро распространяется в популяции; в случае ВИЧ-инфекции преобладает половой путь передачи при гетеросексуальных контактах. На этом этапе процент ВИЧ-инфицированных в популяции весьма велик и быстро растет (в геометрической прогрессии); низкая эффективность полового пути передачи ВИЧ компенсируется большой частотой половых контактов с ВИЧ-инфицированными лицами. На этом этапе соотношение мужчин и женщин среди заболевших приблизительно 1 : 1, так как оба участника полового акта инфицируются со сравнимой вероятностью.

Также прослеживается взаимосвязь между распространением ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем. Известно, что скорость распространения ВИЧ через лиц, одновременно страдающих венерическими болезнями, увеличивается до 20 раз. Это обусловлено тем, что при многих венерических заболеваниях имеются язвенные поражения гениталий, которые облегчают передачу ВИЧ. Кроме того, у пациентов с венерическими заболеваниями формируется иммунодефицит, способствующий в случае инфицирования более высокому риску развития болезни, чем у исходно здорового человека. Кроме того, лица с заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП) в среднем более склонны к случайным и беспорядочным половым контактам. Следует отметить, что 80% гомосексуалистов болеют различными венерическими заболеваниями.

Четко выявляется и зависимость инфицирования от того, используются ли индивидуальные средства защиты от инфекции во время полового сношения. В целом же в течение одного года в семейных парах вероятность заражения одного партнера от другого составляет 90%. Вероятность передачи при однократном гетеросексуальном половом контакте невелика, от 1 : 100 (1%) до 1 : 1000 (0,01%). Вместе с тем, известны случаи, когда единственного полового акта было достаточно для заражения.

Концентрация вируса в различных биологических жидкостях ВИЧ-инфицированных различна (таблица 15). Отчасти именно с этим связаны различия в эффективности разных путей передачи ВИЧ-инфекции.

У детей в 80–90% случаев заражение связано с инфицированием во время беременности, родов или вскармливания грудным молоком. Последнее обусловлено тем, что у 70% ВИЧ-позитивных матерей вирус выявляется в молоке непосредственно после родов. Поэтому около трети ВИЧ-инфицированных детей заражаются от матерей через грудное молоко. Только 5–10% детей инфицируются инъекционным путем, в 3–5% случаев — при переливании ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов.

Таблица 15. Концентрация ВИЧ в различных биологических жидкостях

Биологическая жидкость	Инфекционных ед. в 1 мл биологической жидкости
Грудное молоко	< 1
Вагинальный секрет	< 1
Семенная жидкость	10–50
Кровь	до 3000
Слезы	< 1
Слюна	< 1
Пот	< 1

Однако, как видно из таблицы 15, концентрация вируса ВИЧ в грудном молоке так же низка, как и в слезах, фекалиях, моче, слюне и поте. Между тем, описаны достоверные случаи передачи ВИЧ-инфекции от инфицированных матерей детям при кормлении грудью. В данном случае передача инфекции происходит, вероятнее всего, вследствие травматизации соска и ареолы при сосании и попадании материнской крови в ротовую полость ребенка, а затем через мелкие дефекты слизистой ротоглотки - в кровь, т. е. имеет место реализация гемоконтактного пути передачи, в реализации которого собственно грудное молоко играет вспомогательную роль. Тем не менее, ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется кормить своих детей грудью, используя вместо этого различные молочные смеси.

В целом, при отсутствии профилактики перинатальной передачи антиретровирусными препаратами вероятность заражения плода (новорожденного) от инфицированной матери составляет от 10 до 70% (в среднем 20–40%), причем оно может произойти как *внутриутробно* (трансплацентарным путем - вероятность 5-15%), так и *интранатально*, т. е. в процессе прохождения новорожденного через родовые пути матери, что всегда сопровождается взаимной травматизацией (гемоконтактный путь передачи вируса, вероятность инфицирования - до 50%).

До уточнения диагноза ребенок, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, рассматривается как ВИЧ-экспонированный, поскольку материнские антитела к ВИЧ могут выявляться в крови у ребенка до 18 месяцев жизни. Если после этого в крови ребенка все еще присутствуют анти-ВИЧ-антитела, а ПЦР-анализ выявляет РНК ВИЧ циркулирующую в крови, ребенок призна-

ется ВИЧ-инфицированным, а при отрицательных результатах указанных исследований - здоровым.

В 2015 году экспертами ВОЗ разработали глобальную стратегию, целью которой является ликвидация к 2030 году эпидемию ВИЧ инфекции как угрозу общественному здоровью. Согласно разработанной глобальной стратегии планируется к 2030 году добиться ситуации, когда в Европейском регионе не будет ни одного нового случая заражения ВИЧ-инфекцией и ни одного случая смерти, связанного со СПИДом. Успех разработанной ВОЗ стратегии может быть при следующих обстоятельствах:

- на 75% сократить число новых случаев заражения, в том числе среди ключевых групп населения;

- снизить до менее 50 случаев на 100 000 новорожденных распространенность врожденного сифилиса и ВИЧ-инфекции у детей, связанных с передачей ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ПМР),

- добиться, чтобы 90% лиц живущих с вирусом знали о своем ВИЧ-статусе,

- добиться, чтобы 90% людей с диагнозом "ВИЧ" получали антиретровирусную терапию,

- добиться, чтобы 90% лиц живущих с вирусом, получающих антиретровирусную терапию, достигали устойчивой вирусной супрессии.

### **4.3. Патогенез ВИЧ-инфекции**

Инфекционный процесс при заражении ВИЧ носит последовательный, фазовый характер:

1. Проникновение вируса через слизистую оболочку половых путей или непосредственное поступление его в кровоток.

2. Связывание вириона с рецепторами поверхности клетки.

3. Слияние мембраны клетки и вириона, обеспечивающее проникновение вируса внутрь.

4. Высвобождение нуклеоида и геномной РНК вируса,

5. Интеграция генома вируса в геном инфицированной клетки.

6. Латентная фаза.

7. Фаза активации транскрипции с ДНК провируса и последующая трансляция белков вируса.

8. Нарботка всех компонентов вируса и формирование новых (дочерних) вирионов, их высвобождение из клетки, сопровождающееся цитопатическим действием на клетку-мишень.

Рецепторами для ВИЧ являются дифференцировочный антиген CD4, а также корецепторы-хемокины. CD4 - гликопротеид с молекулярной массой 55 кДа, по своему строению имеющий гомологию с определенными участками молекул иммуноглобулинов. Белок ВИЧ gp120 обладает выраженным тропизмом к CD4. Рецептор CD4 расположен на мембране иммунокомпетентных клеток Т-хелперов и Т-индукторов, где выполняет функцию распознавания антигенов (в комплексе с белками HLA II класса). Фиксация вируса

к мембранным рецепторам CD4 через белок gp120 ВИЧ-1 (или gp105 ВИЧ-2) блокирует основную функцию иммунокомпетентных клеток - восприятие сигналов от антигенпрезентирующих клеток (в первую очередь - макрофагов различных типов). Последующая репликация вируса ведет к гибели Т<sub>х</sub>-клеток и выпадению функции, ими выполняемой, что приводит к развитию иммунодефицита.

В организме человека имеется целый ряд клеток, имеющих CD4-рецепторы (таблица 16); в случае проникновения вируса ВИЧ во многие из этих клеток наблюдается цитопатический эффект. Клетки Лангерганса инфицируются даже легче, чем CD4<sup>+</sup> лимфоциты. Именно этим клеткам придается большое значение в патогенезе ранней стадии ВИЧ-инфекции, ибо в них вирус сохраняется в латентном состоянии длительное время, иногда годы.

Помимо основного рецептора для ВИЧ - CD4, имеется еще ряд корецепторов, в частности, хемокиновые рецепторы, необходимые для проникновения ВИЧ в клетку (CCR5 и CXCR4, CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 («Bonzo»), Gpr 15 («Bob»), Gpr 1, APJ и ChemR23).

Несмотря на широкий спектр хемокиновых рецепторов для ВИЧ, основную роль в проникновении вируса играют CCR5 и CXCR4. Делеция 32 пары оснований (CCR5-D32), приводит к нарушению адгезивных свойств кодируемого ею белка CCR5 Т-клеток. Мутация CCR5-D32 в гомозиготном состоянии, что наблюдается у 2% европейцев, приводит к полной невозможности ВИЧ инфицирования. У гетерозигот шанс инфицирования также значительно уменьшается. У 10-15% представителей европейской расы на клеточной мембране представлено менее 50% CCR5 рецепторов, что обеспечивает медленное прогрессирование заболевания, т.н. «нонпрогрессоры». Встречаемость CCR5-D32 в неевропейских этнических группах полностью отсутствует. Помимо генетической устойчивости к ВИЧ, более медленному развитию заболевания способствуют и меньшая патогенность некоторых штаммов вируса.

Процесс инфицирования клетки вирусом осуществляется в две фазы: *прикрепления* и *слияния*. В фазе прикрепления вирус фиксируется своим гликопротеином gp120 к CD4-рецептору клетки-мишени. На этапе слияния белок gp41 оболочки вириона сливается с мембраной клетки. Дальнейшее проникновение вируса в клетку осуществляется, вероятно, и путем эндоцитоза, и непосредственно через плазматическую мембрану. В процессе инфицирования клетки белок ВИЧ gp41 обеспечивает не только слияние вирусной мембраны с мембраной клетки, но также опосредует слияние мембран соседних инфицированных клеток с образованием одной многоядерной синцитиальной клетки (синцития). Продолжительность жизни синцитиальных клеток не превышает 3-7 дней. Собственно, вирулентность ВИЧ коррелирует с возможностью конкретного штамма вируса образовывать синцитий.

В цитоплазме клетки-мишени информация с вирусной РНК переписывается на ДНК с помощью обратной транскриптазы (ревертазы) вируса с образованием в конечном итоге промежуточной двухнитевой линейной ДНК, которая транспортируется в ядро клетки, там приобретает кольцевую форму

и интегрируется в генетический материал ядра, превращаясь в ДНК-провирус. Интеграция осуществляется под влиянием фермента интегразы, взаимодействующей с концевыми LTR-последовательностями. Характерная особенность ВИЧ, в отличие от других ретровирусов, - сохранение части ДНК в неинтегрированном состоянии, эта часть ДНК самостоятельно функционирует как независимая единица репликации (репликон). В этот период инфекционного процесса, когда возбудитель находится в геноме клетки в виде ДНК-провируса, его можно обнаружить лишь такими методами, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ДНК-гибридизация со специфическими зондами.

Сохранение инфекционного процесса в латентной форме обеспечивается посредством фактора негативной регуляции (NRE), располагающегося в участке длинной концевой повторяющейся последовательности (LTR). Делеция NRE приводит к усилению экспрессии вирусного генома. К NRE имеет сродство вирусный белок nef, ответственный за негативную регуляцию (подавление) репликации.

Таблица 16. Клетки-мишени для ВИЧ, несущие CD4-рецепторы

Тип клеток	Наличие CD4	Цитопатический эффект вируса
<b>Система крови</b>		
CD4+ лимфоциты	+	+
CD8+ лимфоциты	+	+
Дендритные клетки	+	—
Моноциты/макрофаги различной тканевой и органной локализации	+	—
Эозинофилы	+	?
Мегакариоциты	+	+
Тимоциты-предшественники CD4+ и CD8+ клеток	+	+
В-лимфоциты	на некоторых	некоторые линии
<b>Нервная система</b>		
Нейроны	+	+
Микроглия	+	+
<b>Прочие клетки</b>		
Клетки хорион-трофобласта плаценты	+	—
Сперматозоиды	+	—

Состояние латентной инфекции может длиться от 2 до 11 лет без клинических проявлений болезни. Активация длинных концевых повторов и экспрессия генов ВИЧ, кодирующих вирусные белки, знаменует собой манифестацию болезни. Выявлен ряд факторов, активирующих экспрессию генов ВИЧ. К ним относятся факторы, активирующие Т-лимфоциты: различные герпесвирусы, неспецифические митогены (например, фитогемагглютинин), цитокины (например, ФНО-α, некоторые интерлейкины, гамма-интерферон), микроРНК, бактериальные иммуномодуляторы (например, мо-



нофосфат липида сальмонелл). К активаторам экспрессии ВИЧ относятся также глюкокортикостероидные гормоны, в частности, дексаметазон и гидрокортизон, ультрафиолетовое облучение, перекись водорода, свободные радикалы кислорода. Инфекционный процесс активируется при беременности; прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции чаще отмечается у психически неуравновешенных и социально дезадаптированных лиц.

Активированная ДНК провируса выполняет функцию матрицы для синтеза информационной РНК; процесс осуществляет обратная транскриптаза (ревертаза). С ее же помощью с ДНК провируса транскрибируется полно-размерная геномная РНК для новых вирионов; в это же время на рибосомах инфицированной клетки транслируются вирусные белки. Сборка зрелых вирусных частиц происходит на плазматической мембране лимфоцита, куда поступают все компоненты вируса, в том числе и белки-предшественники. Завершается процесс почкованием вирионов с клеточной поверхности. Отличительной чертой ВИЧ-инфекции является взрывной характер процессов репликации вируса: за 5 мин один лимфоцит может покинуть до 5 000 вновь образованных вирионов.

Цитопатическое действие ВИЧ обусловлено:

- а) прямой деструкцией и цитолизом инфицированной клетки,
- б) синцитиеобразованием, т.е. слиянием мембран инфицированных и неинфицированных клеток, имеющих CD4, вследствие чего клетки теряют свои физиологические функции,
- в) хронической инфекцией без выраженного цитолиза (наблюдается при проникновении вируса в дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, нейроны),
- г) патогенных эффектов отдельных белков ВИЧ (около половины гликопротеина gp120, синтезируемого в пораженной клетке, идет не на построение новых вирионов, а, проникая, во внеклеточную жидкость, связывается с CD4-рецепторами, преимущественно расположенными на поверхности клеток, не инфицированных ВИЧ, обуславливая этим инактивацию иммунокомпетентных клеток, в частности, T<sub>H</sub>-лимфоцитов (CD4+).

Степень поражения тех или иных CD4+ клеток зависит от плотности соответствующих рецепторов на клеточной мембране. Наиболее высока их плотность у Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, что во многом и определяет патогенез заболевания.

Различают два типа CD4+ Т-лимфоцитов: Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2. Т-хелперы-1 продуцируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет, а Т-хелперы-2 - цитокины, усиливающие антителогенез. Соотношение Т-хелперов 1 и 2 типов в норме приблизительно постоянно и взаимозависимо: гиперпродукция цитокинов одним типом клеток ведет к супрессии продукции цитокинов другого типа. У пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит избирательное угнетение Т-хелперов-1, что обуславливает развитие преимущественно вирусной патологии, а также снижение контроля иммунной системы за онкогенезом. При этом вследствие возникшего дисбаланса Т-хелперы-2 активируются, что в конечном итоге приводит к стимуляции гу-

морального звена иммунитета и *поликлоновой активации В-лимфоцитов*, которая проявляется увеличением количества циркулирующих в крови В-лимфоцитов и их массовой трансформацией в плазматические клетки в отсутствие соответствующей антигенной стимуляции. Активация различных клонов В-лимфоцитов приводит к гиперпродукции ими поликлональных иммуноглобулинов (преимущественно G) различной антигенной специфичности. Содержание IgG1 и IgG3 у пациентов увеличивается, а концентрация IgG2 и IgG4 существенно уменьшается. Суммарный уровень иммуноглобулинов в крови ВИЧ-инфицированных при этом возрастает, но способность В-клеток отвечать на антигенные раздражители и цитокиновые сигналы (например, митоген лаконоса) падает, поскольку они и так находятся в перманентно активированном состоянии. Нарушаются механизмы *клональной селекции*; в итоге в организме присутствуют антитела ко всем возможным возбудителям, но концентрация их остается недостаточной для эффективного гуморального иммунного ответа (затруднена избирательная пролиферация клонов В-лимфоцитов, продуцирующих антитела с высокой степенью сродства к внедрившемуся вирусу). В результате опосредованно угнетается не только клеточное, но и гуморальное звено иммунитета, что способствует присоединению бактериальных инфекций. В стадии СПИДа количество В-клеток в периферической крови пациентов может быть снижено в три и более раз.

Доказано также, что чем выше функциональная активность инфицированной CD4<sup>+</sup> клетки, тем интенсивнее протекает в ней репродукция вируса. Отсюда следует, что все цитокины, активирующие CD4<sup>+</sup>клетки, повышают репликацию вируса. К подобным цитокинам относятся фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), колониестимулирующий фактор гранулоцитов/макрофагов, интерлейкин-6 (ИЛ-6). К негативным регуляторам, тормозящим репликацию вируса, относятся интерфероны, трансформирующий фактор роста. Так, установлено, что ФНО-α активирует транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ-1 в хронически инфицированных Т-клетках и макрофагах. ФНО-α продуцируется в повышенных количествах моноцитами и макрофагами, инфицированными ВИЧ. Параллельно с ФНО-α ими же продуцируются ИЛ-6 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов/макрофагов, обладающие аналогичным эффектом. Описанный феномен обуславливает в целом прохладное отношение клиницистов к использованию при ВИЧ-инфекции разнообразных иммунокорректоров и иммуностимуляторов. В контролируемых исследованиях было доказано, что назначение этих лекарственных средств не влияет на ход заболевания и не изменяет прогноз.

Если на CD4<sup>+</sup> лимфоциты вирус оказывает цитопатическое действие, проявляющееся лизисом клетки или слиянием пораженных клеток в синцитий, то в моноцитах/макрофагах ВИЧ реплицируется с умеренной интенсивностью, вирионы оформляются в округлые частицы еще в цитоплазме и по выходе из нее не вызывают лизис клетки. Тем не менее, моноциты/макрофаги претерпевают значительные ультраструктурные изменения; при этом резко возрастает секреция ими ФНО-α и ИЛ-1b, что приводит к ак-

тивации Т-лимфоцитов 1 типа и способствует усилению репликации вируса. С гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1b и ИЛ-6 пораженными макрофагами связывают развитие при ВИЧ-инфекции персистирующей лихорадки и кахексии.

Морфофункциональные изменения затрагивают не только Т-лимфоциты и макрофаги, но и нормальные киллеры - главные клетки системы противоопухолевой защиты. Активность последних по мере прогрессирования заболевания неуклонно снижается. Дефицит ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферона даже при нормальном количестве НК-клеток ведет к снижению их функциональной активности, что в конечном итоге приводит к повышенной частоте развития злокачественных новообразований у пациентов СПИДом. В настоящее время полагают, что к опухолевому перерождению эндотелиальных клеток в организме ВИЧ-инфицированных лиц приводит гиперпродукция ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  пораженными ВИЧ макрофагами, а также ИЛ-4 и ИЛ-10 - инфицированными CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, что приводит к последующему формированию саркомы Капоши - типичного ВИЧ-ассоциированного новообразования. Поражение же В-лимфоцитов вирусом Эпштейна-Барра на фоне снижения клеточного иммунитета приводит к развитию неходжкинских В-клеточных лимфом, также типичных для лиц, страдающих ВИЧ-обусловленным иммунодефицитом.

В настоящее время идет интенсивное изучение структуры ВИЧ, патогенеза и морфогенеза заболевания, возможных методов терапии; ведется также поиск подходов к разработке профилактической вакцины.

Одно из наиболее характерных проявлений ВИЧ-инфекции - поражение лимфоузлов, где у взрослых людей происходит созревание значительной части иммунокомпетентных клеток. Гистологические изменения лимфоузлов при ВИЧ-инфекции схематично развиваются в три стадии.

**Первая стадия.** Вначале возникает преимущественно фолликулярная гиперплазия в кортикальных и медуллярных зонах лимфатических узлов с многочисленными крупными фолликулами, которые содержат объемные светлые центры, состоящие, в основном, из крупных клеток с высокой пролиферативной активностью, с фигурами митоза, и макрофагов.

**Вторая стадия.** Диффузная гиперплазия типа ангиоиммунобластной лимфаденопатии является вторым этапом эволюции предыдущей формы. Для этой стадии типично стирание обычной структуры лимфоузла. Лимфоузел, который содержит либо очень мало фолликулов, либо лишен их вовсе, представлен множеством сосудов, а его клеточный состав полиморфен за счет наличия малых круглых или неправильной формы лимфоцитов, плазмочитов, иммунобластов, интердигитирующих клеток, эозинофилов и тканевых базофилов.

**Третья стадия.** Стадия лимфоидного истощения развивается на поздних этапах развития заболевания. На последней стадии лимфоузел состоит из одной стромы; отмечается резкое расширение синусов, переполненных крупными одноядерными клетками, нередко с фагоцитированными эритроцитами. Лимфоузлы становятся маленькими, склерозированы, со значительным

уменьшением числа лимфоидных элементов и сохранением лишь небольшого количества плазмочитов и иммунобластов. Подобные лимфоузлы содержат большое количество активных макрофагов. По мере развития заболевания сходные изменения выявляются в селезенке и тимусе, а также в лимфоидном аппарате кишки, в том числе червеобразного отростка. Происходит постепенная атрофия лимфоидной ткани этих органов, отчетливо определяемая уже макроскопически.

Помимо указанных повреждений, в лимфоузлах могут выявляться изменения, соответствующие оппортунистическим инфекционным заболеваниям или опухолям, особенно в случае развития саркомы Капоши или лимфомы.

#### 4.4. Клиника ВИЧ-инфекции

Повреждения, наблюдаемые при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), чрезвычайно полиморфны, имеют разнообразную локализацию и природу. Тем не менее, они могут быть классифицированы следующим образом:

- поражения, вызванные собственно вирусом ВИЧ;
- поражения, обусловленные оппортунистическими инфекциями;
- поражения, обусловленные злокачественными новообразованиями.

С действием собственно вируса ВИЧ связывают развитие ВИЧ-деменции и энтеропатии.

Повреждения, связанные с оппортунистическими инфекциями, имеют самую различную локализацию и природу: бактериальную, протозойную, грибковую, паразитарную или вирусную. *Оппортунистическими* называют инфекции, вызываемые условно-патогенными маловирулентными возбудителями, заражение которыми у здорового человека не сопровождается развитием клинически манифестного заболевания. Такими возбудителями являются:

- простейшие (токсоплазмы, гистоплазмы, криптоспоридии);
- грибы (кандиды, криптококки, кокцидии, пневмоцисты);
- вирусы (все герпесвирусы - простого герпеса 1 и 2 типов, вирус varicella-zoster, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, герпесвирусы 6, 7 и 8 типов; некоторые вирусы медленных инфекций, папиллома-вирусы);
- бактерии (*Mycobacterium avium intracellulare*, легионеллы, некоторые сальмонеллы и др.).

В соответствии со старейшей клинической классификацией ВИЧ-инфекции, в той или иной мере используемой и в настоящее время в практике инфекционных служб ряда стран (в том числе Республики Беларусь и Российской Федерации), различают следующие периоды ВИЧ-инфекции:

- инкубационный (асимптомное носительство);
- фаза острых проявлений ВИЧ-инфекции;
- персистирующая генерализованная лимфоаденопатия (ПГЛ). Также нередко обозначается как «латентная фаза» или «асимптомная фаза»;
- пре-СПИД, или СПИД-ассоциированный комплекс (САК);
- собственно синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

*Период инкубации* может длиться от 2- недель до 3 мес, в редких случаях до 1 года. В этот период симптомов заболевания не выявляется. Можно установить сам факт инфицирования при определении в крови РНК ВИЧ или анти-ВИЧ-антител. Многие факторы могут спровоцировать резко выраженную репликацию ВИЧ, что ведет к массовой гибели Т-хелперов и появлению клинической симптоматики.

Примерно в 20% случаев наблюдаются острые проявления первичного инфицирования ВИЧ, развивающиеся спустя 1–3 недели с момента заражения. У пациентов наблюдаются либо *гриппоподобная симптоматика* (высокая и длительная лихорадка — 38–39°C с диффузным увеличением лимфатических узлов, гиперемия зева, редко - насморк, сухой кашель), либо *мононуклеозоподобный синдром* (длительная лихорадка, увеличение заднешейных и углочелюстных лимфоузлов, гнойный тонзиллит, полиморфные кожные сыпи (обычно эритематозная или макуло-папулезная экзантема на лице, туловище и конечностях), гепатоспленомегалия, заложенность носа, гнусавость голоса). *Неврологическая симптоматика* может быть представлена менингоэнцефалитами, периферической нейропатией, параличом лицевого нерва, радикулопатией, психозами. В общем анализе крови выявляются умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз, атипичные (широкопротоплазмные) мононуклеары в различном количестве. В этот период можно обнаружить транзитное снижение CD4+ лимфоцитов. Как правило, уровень CD4+ клеток в последующем повышается. Для обоих вариантов характерно длительное течение (1–6 недель, в среднем 14–21 день), высокая и продолжительная лихорадка, малая эффективность обычно применяемых при сходных состояниях лекарственных средств. На этом этапе специфические IgG-антитела к ВИЧ в крови больных обычно еще не выявляются (период «*сероконверсионного окна*») или выявляются в периоде реконвалесценции. Продолжительность сероконверсионного окна может составлять до 6 месяцев с момента инфицирования (обычно - 17–21 день с момента появления острой симптоматики ВИЧ, или 6–8 недель от момента заражения). Показано, что у 90-95% ВИЧ-инфицированных антитела к ВИЧ появляются в крови в обнаружимых титрах в течение 3-х месяцев после заражения, у 5–9% - через 6 месяцев, а у 0,5–1% - в более поздние сроки.

Тем не менее, в крови пациентов с острыми проявлениями ВИЧ-инфекции присутствует РНК ВИЧ (обычно - в высокой концентрации), и она может быть обнаружена при помощи ПЦР-анализа. Кроме того, в крови больных можно обнаружить т.н. ранние вирусные белки (в частности, p24), что используется в скрининговых ИФА-тест-системах 4-го поколения. Специфические IgM в крови пациентов можно выявить с 1–3 недели заболевания, и они сохраняются в крови до 3 месяцев с момента инфицирования. На выявлении специфических анти-ВИЧ-IgM основан принцип действия так называемых «*быстрых тестов*», широко применяемых в западной (с некоторого времени - и российской) клинической практике.

Частота различных клинических признаков при острых проявлениях первичного инфицирования ВИЧ составляет в среднем: лихорадка - 92%; ми-

алгия - 83%; полиаденопатия - 75%; спленомегалия - 75%; уртикарии - 50%; шелушение ладоней и подошв - 15%; синдром моноклеоза и плазмоцитоза в формуле крови - 70%; печеночный цитолиз - 20%.

Период *персистирующей генерализованной лимфоаденопатии* характеризуется стойким (не менее 3 месяцев) увеличением различных групп лимфатических узлов. Этот период соответствует уровню CD4+ лимфоцитов более 500 кл/мкл. Международное определение ПГЛ включает увеличение минимум двух несмежных групп лимфоузлов, за исключением паховых, до 1 см и более, причем другие причины для данного увеличения не выявляются. Обычно в большей степени увеличиваются заднешейные и тонзиллярные лимфоузлы, в меньшей степени - подмышечные, часто - паховые. Прочие лимфоузлы увеличиваются в незначительной степени. В основе лимфоаденопатии лежит неспецифическая гиперреактивность В-клеток (вследствие их *поликлоновой активации*), проявляющаяся фолликулярной гиперплазией лимфатических узлов (увеличение лимфоидных фолликулов и их светлых центров). Длительность данной стадии обычно составляет от 3–5 до 10–15 лет.

*СПИД-ассоциированный комплекс (САК), или пре-СПИД* развивается на фоне умеренного иммунодефицита (уровень CD4+ клеток менее 500, но более 200 в 1 мкл) и характеризуется снижением массы тела вплоть до 10%, развитием персистирующей лихорадки, диареи, прогрессирующей полилимфоаденопатии, обострений хронических вирусных инфекций, например, VZV-инфекции (опоясывающий лишай), а также рецидивирующих бактериальных инфекций без склонности к генерализации (синуситы, пневмонии, бронхиты, средний отит). Этот период без лечения длится обычно 3–7 лет.

#### *Клинические маркеры САК:*

1. потеря массы тела 10% и более;
2. немотивированная персистирующая лихорадка ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  на протяжении 1 месяца и более, которую нельзя объяснить другими причинами);
3. немотивированная персистирующая диарея (жидкий стул 2 раза в сутки и чаще, сохраняющийся более 1 месяца, который нельзя объяснить другими причинами);
4. профузный ночной пот;
5. синдром хронической усталости;
6. волосатая лейкоплакия языка;
7. рецидивирующий оральным либо генитальным кандидоз;
8. локализованная саркома Капоши;
9. рецидивирующие грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек без тенденции к тяжелому затяжному течению и генерализации;
10. туберкулез легких, вызванный *M. tuberculosis*.

Период *синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)* сопровождается резкой ( $>10\%$ ) потерей массы тела, вплоть до кахексии, развитием деменции. В финале развивается резкое угнетение клеточного и гуморального

звеньев иммунитета (уровень CD4+ лимфоцитов менее 200 в 1 мкл), что проявляется развитием оппортунистических инфекций (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных) и злокачественных опухолей (злокачественных В-клеточных лимфом, инвазивного рака шейки матки, саркомы Капоши). Данные заболевания имеют неуклонно прогрессирующее или постоянно рецидивирующее течение с тенденцией к генерализации. Часто наблюдается устойчивость к проводимой терапии. Продолжительность данной фазы обычно не превышает 2–3 лет, затем неизбежно наступает смерть пациента.

Ряд заболеваний может выявляться только при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД. Перечень этих заболеваний был сформулирован ВОЗ в 1988 г. К 1-й группе относятся заболевания, развивающиеся только при тяжелом иммунодефиците, вызванном ВИЧ-инфекцией; ко 2-й - выявляемые на фоне умеренно выраженного иммунодефицита, который встречается не только при ВИЧ-инфекции.

***Заболевания первой группы:***

1. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов.
2. Внелегочный криптококкоз.
3. Криптоспоридиоз с диареей, продолжающейся более 1 месяца.
4. Цитомегаловирусная инфекция с поражением различных органов, помимо печени, селезенки или лимфоузлов.
5. Инфекции, обусловленные вирусом простого герпеса, проявляющиеся язвами на коже и слизистых оболочках.
6. Саркома Капоши у лиц моложе 60 лет.
7. Первичная лимфома мозга у лиц моложе 60 лет.
8. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 12 лет.
9. Диссеминированная инфекция с внелегочной локализацией, вызванная атипичными микобактериями.
10. Пневмоцистная пневмония.
11. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
12. Токсоплазмоз с поражением головного мозга, легких, глаз у больного старше 1 месяца.

***Заболевания второй группы:***

1. Бактериальные инфекции сочетанные или рецидивирующие (более двух случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония, менингит, артрит, остеомиелит, синусит, гнойный средний отит, абсцессы, обусловленные гемофильной палочкой или стрептококками, у ребенка в возрасте до 13 лет.
2. Кокцидиоидомикоз диссеминированный внелегочный.
3. ВИЧ-энцефалопатия.
4. Гистоплазмоз диссеминированный внелегочный.
5. Изоспороз с диареей, сохраняющейся более 1 месяца.
6. Саркома Капоши у лиц любого возраста.
7. В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина — лимфогранулематоза), в частности, лимфома Беркитта, или лимфомы неизвестного иммунофенотипа.

8. Туберкулез внелегочный, вызванный *M. tuberculosis*.
9. Сальмонеллезная (нетифоидная) рецидивирующая септицемия.
10. ВИЧ-кахексия.

При выявлении любого из заболеваний первой группы в сочетании с одним или двумя заболеваниями из 2 группы (либо при выявлении двух заболеваний из 1 группы) можно констатировать наличие стадии СПИД у обследуемого ВИЧ-инфицированного пациента.

Потеря массы тела на 10% и более, немотивированная персистирующая лихорадка и немотивированная персистирующая диарея настолько часто встречаются у пациентов в стадиях САК и СПИД, что эти три симптома нередко выделяют в отдельный синдром, называемый *вастинг-синдромом* (wasting-syndrome, от «wasting» - истощение, кахексия).

В настоящее время, однако, общепринятой является клинко-иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции американского CDC (центра по контролю и профилактике заболеваний), которая была введена в клиническую практику в 1993 г., а также клиническая классификация ВИЧ-инфекции ВОЗ (пересмотрена в 2012 г.). Обе классификации отличаются внутренней логикой представления стадий заболевания.

Клинко-иммунологическая классификация CDC приведена в таблице 17.

К **категории А** относятся пациенты, у которых при наличии лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекции определяется одно из нижеперечисленных состояний:

- острая (первичная) ВИЧ-инфекция.
- асимптомная ВИЧ-инфекция.
- персистирующая генерализованная лимфаденопатия;

К **категории В** относятся пациенты, у которых не выявляются состояния, характерные для категории С, и у которых наблюдается хотя бы одно из ниже перечисленных заболеваний:

- дисплазия или карцинома аноректального эпителия;
- бациллярный ангиоматоз;
- орофарингеальный кандидоз;
- кандидозный вульвовагинит (персистирующий, часто рецидивирующий или плохо поддающийся лечению);
- конституциональные симптомы (вастинг-синдром: немотивированные персистирующие лихорадка и диарея, потеря массы тела на 10% и более);
- волосатая лейкоплакия языка;
- по меньшей мере два отдельных эпизода опоясывающего лишая (либо herpes zoster, протекающий с поражением более одного дерматома);
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- листериоз;
- ВИЧ-ассоциированная нефропатия;
- онихомикоз;



- воспалительные заболевания малого таза, особенно осложненные tuboовариальным абсцессом;

- периферическая нейропатия.

К **категории С** относятся пациенты, у которых выявляются следующие заболевания и состояния, включенные в определение СПИДа:

- кандидоз бронхов, трахеи или легких;
- кандидозный эзофагит;
- инвазивный рак шейки матки;
- кокцидиоидомикоз диссеминированный или экстрапульмональный;
- криптококкоз экстрапульмональный;
- хронический кишечный криптоспориоз (продолжительностью более 1 месяца);
- цитомегаловирусная инфекция (с поражением не только печени, селезенки или лимфатических узлов);
- цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения);
- герпетическая инфекция: хронические язвы (не заживающие более 1 месяца) или бронхит, пневмонит, эзофагит;
- гистоплазмоз диссеминированный или экстрапульмональный;
- хронический кишечный изоспороз (продолжительностью более 1 месяца);
- саркома Капоши;
- лимфома Беркитта;
- иммунобластная лимфома;
- первичная лимфома головного мозга;
- атипичные микобактериозы диссеминированные или внелегочные;
- туберкулез любой локализации (легочной или внелегочной), вызванный *M. tuberculosis*;
- пневмоцистная пневмония;
- рецидивирующая бактериальная пневмония;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- рецидивирующая сальмонеллезная (нетифоидная) септицемия;
- токсоплазмоз ЦНС;
- ВИЧ-кахексия;
- ВИЧ-деменция.

Особенностью данной классификации является то, что пациент, единожды отнесенный к какой-либо категории (например, В2), не может в последующем перейти в более легкую категорию (например, А1) после излечения соответствующего заболевания и улучшения иммунологических показателей на фоне АРТ - он останется в категории В2 до тех пор, пока его состояние не ухудшится, и не станет соответствовать категориям В3 или С. Сделано это для того, чтобы на фоне успешной АРТ не исчезали формальные показа-

ния для ее проведения, а также для контроля за действительной стадией заболевания.

Для стадий классификации ВОЗ (таблицы 18, 19) действует то же правило, что и для групп классификации CDC: будучи раз отнесенным к какой-либо стадии, невозможно переместиться в более «лёгкую», несмотря на успехи проводимой терапии; причины те же.

Таблица 17. Клинико-иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции

Количество CD4-клеток в 1 мм <sup>3</sup> крови пациента	Клинические группы		
	А	В	С
1) > 500 ( $\geq 29\%$ )	A1	B1	C1
2) 200–499 (14–28%)	A2	B2	C2
3) < 200 (< 14%)	A3	B3	C3

Сроки развития различных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц однозначно определяются степенью имеющегося иммунодефицита и скоростью его нарастания. Так, показано, что:

- туберкулез легких, вызванный *M. tuberculosis*, может развиваться при минимальном иммунодефиците и даже при его отсутствии (CD4+ лимфоциты 500 в 1 мкл и менее);
- рецидивы опоясывающего лишая, лимфоцитарная интерстициальная пневмония появляются при уровне CD4+ лимфоцитов 400 и менее в 1 мкл;
- выявление орального кандидоза соответствует уровню CD4+ лимфоцитов 300 и менее в 1 мкл;
- пневмоцистная пневмония может развиваться при содержании CD4+ лимфоцитов 200 в 1 мкл и менее; этому же уровню иммуносупрессии соответствует появление кандидоза пищевода и тяжелого рецидивирующего поражения кожных покровов и слизистых, вызванного вирусами простого герпеса;
- при содержании CD4+ лимфоцитов 100 и менее в 1 мкл, кроме вышеперечисленных заболеваний, могут проявиться токсоплазмоз ЦНС, криптококкоз, кокцидиомикоз, атипичные микобактериозы (вызванные *M. avium complex*), висцеральные цитомегаловирусные поражения;
- при концентрации CD4+ лимфоцитов 50 и менее в 1 мкл развиваются криптоспоридиоз, нокардиоз, аспергиллез, а также микобактериоз, вызванный *M. kansasii*, и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Зависимость уровня CD4+ от абсолютного количества лимфоцитов в общем анализе крови, а также этиологии пневмонии у ВИЧ-инфицированных от текущего уровня CD4+ лимфоцитов показаны в таблицах 20 и 21.

#### 4.5. Клиническая картина, принципы диагностики, лечения и профилактики основных оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, типичных для ВИЧ-инфицированных

##### Кандидоз

Кандидоз слизистых - острое или хроническое поражение слизистых ротовой полости, дыхательных путей, пищевода или влагалища, вызванное *Candida spp.*

Таблица 18. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у пациентов в возрасте 15 лет и старше (ВОЗ, 2012)

Клинические стадии	Клинические проявления
1	2
Острая инфекция	Бессимптомное течение Острый ретровирусный синдром
I стадия	Бессимптомное течение. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия.
II стадия	Ангулярный хейлит Опоясывающий лишай Грибковые поражения ногтей Необъяснимое снижение массы тела (потеря 5-10% веса) Папулезная зудящая сыпь Язвы слизистой рта – рецидивирующие (два или более раз за последние 6 месяцев) Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 месяцев) Себорейный дерматит Волосистая лейкоплакия рта
III стадия	Необъяснимое снижение массы тела (более 10% веса) Немотивированная диарея продолжительностью более 1 месяца; Немотивированная лихорадка (постоянная или интермиттирующая) более 1 месяца; Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или пародонтит Кандидоз слизистой полости рта и (или) глотки, рецидивирующий (два или более раз за последние 6 месяцев) или длительный (более 1 месяца) Необъяснимые гематологические нарушения – анемия (гемоглобин < 8 г%), нейтропения (число нейтрофилов < $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (число тромбоцитов < $50 \times 10^9/\text{л}$ ) Легочный туберкулез, вызванный <i>M. tuberculosis</i> , диагностированный в течение последнего года Тяжелые бактериальные инфекции (например, бактериемия, инфекции костей и суставов, эмпиема плевры, менингит, тяжелые воспалительные заболевания матки и придатков, пневмония, пиомиозит)

Продолжение таблицы 18

IV стадия	<p>ВИЧ-кахексия, или вастинг-синдром (немотивированная потеря более 10% массы тела в сочетании либо с хронической (более 1 месяца) диареей, либо с хронической слабостью и длительной (более 1 месяца) лихорадкой)</p> <p>Пневмоцистная пневмония (пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</p> <p>Рецидивирующая тяжелая пневмония, предположительно бактериальная (два или более случая за последние 12 месяцев)</p> <p>Хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса с изъязвлениями слизистых длительностью более 1 месяца или с поражением внутренних органов</p> <p>Токсоплазмоз (токсоплазмоз центральной нервной системы, токсоплазмозный ретинит)</p> <p>Внелегочный криптококкоз, в том числе криптококковый менингит</p> <p>Атипичный микобактериоз (диссеминированный)</p> <p>Прогрессирующая многоочаговая (мультифокальная) лейкоэнцефалопатия</p> <p>ВИЧ-энцефалопатия (ВИЧ-деменция)</p> <p>Хронический криптоспориоз (диарея длительностью более 1 месяца)</p> <p>Любой диссеминированный эндемический микоз (гистоплазмоз, бластомицоз, кокцидиоидомикоз)</p> <p>Хронический изоспориаз (лихорадка длительностью более 1 месяца)</p> <p>Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких</p> <p>Любая неходжкинская лимфома</p> <p>ВИЧ-нефропатия с клинико-лабораторными проявлениями</p> <p>ВИЧ-кардиомиопатия с клиническими проявлениями</p> <p>Сальмонеллезная (нетифоидная) септицемия</p> <p>Инвазивный рак шейки матки</p> <p>Внелегочный туберкулез, вызванный <i>M. tuberculosis</i></p> <p>Цитомегаловирусная инфекция (с поражением каких-либо органов, кроме печени, селезенки или лимфоузлов, в частности, ЦМВ-ретинит, колит, энцефалит)</p> <p>Атипичный диссеминированный лейшманиоз</p> <p>Саркома Капоши.</p>
-----------	---

Кандидоз рта, глотки и пищевода встречается и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. На стадии СПИДа кандидоз рта и глотки наблюдается практически у всех пациентов, влагалища - у большинства, пищевода – у 10-20%. После лечения возникают рецидивы. Когда число лимфоцитов CD4 падает ниже 100 в 1 мкл, кандидозный стоматит практически не излечивается, а постоянный прием противогрибковых лекарственных средств, приводит лишь к изменению состава микрофлоры полости рта. При лечении короткими курсами часто развивается устойчивость к противогрибковым средствам, поэтому рекомендуется ежедневное профилактическое лечение.

Кандидозным эзофагитом страдают 10-15% пациентов со СПИДом (количество лимфоцитов CD4 менее 200 в 1 мкл). Симптомы: дисфагия и боль при глотании, отказ от пищи и истощение.

Кандидоз трахеи и бронхов выявляется при прямой ларингоскопии и фибробронхоскопии.

Кандидозный вульвовагинит проявляется наличием желтовато-белых творожистых выделений с кисловатым запахом из половых путей, чувством зуда, жжения и сухости слизистых половых органов.

Препаратом выбора в терапии кандидозного эзофагита является флуконазол (внутри 100 мг в сутки в течение 7–14 дней).

Таблица 19. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ, 2012)

<b>Клинические стадии</b>	<b>Клинические проявления</b>
1	2
Острая инфекция	Бессимптомное течение. Острый ретровирусный синдром.
I стадия	Бессимптомное течение. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия.
II стадия	Необъяснимая персистирующая гепатоспленомегалия. Рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, экссудативный отит, синусит, тонзиллит). Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции. Линейная эритема десен. Тяжелый персистирующий или рецидивирующий оральный кандидоз после неонатального периода. Грибковые поражения ногтей. Опоясывающий лишай. Зудящая папулезная сыпь. Распространенные (множественные) бородавки. Распространенный контагиозный моллюск. Необъяснимое персистирующее увеличение околоушных слюнных желез. Потеря веса или отставание в физическом развитии. Постоянная лихорадка.
III стадия	Необъяснимая умеренная недостаточность питания, плохо поддающаяся стандартной терапии. Необъяснимая длительная диарея (14 дней и более). Необъяснимая персистирующая лихорадка (выше 37,5°C, постоянная или перемежающаяся, более 1 месяца). Персистирующий кандидозный стоматит (у детей старше 6 недель). Волосатая лейкоплакия рта. Туберкулезный лимфаденит, туберкулез легких. Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония. Острый язвенно-некротический гингивит или периодонтит. Гематологические нарушения – необъяснимые анемия (гемоглобин менее 80 г/л), нейтропения (число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ ). Клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония Хроническое поражение легких, связанное с ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы.

Продолжение таблицы 19

1	2
IV стадия	<p>Необъяснимая тяжелая белково-энергетическая недостаточность, задержка роста или тяжелая недостаточность питания, не поддающиеся стандартной терапии.</p> <p>Пневмоцистная пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</p> <p>Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, за исключением пневмонии (эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит).</p> <p>Хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (кожный или кожно-слизистый герпес длительностью более 1 месяца или висцеральный любой локализации).</p> <p>Кандидозный эзофагит, кандидоз трахеи, бронхов, легких.</p> <p>Внелегочный туберкулез.</p> <p>Саркома Капоши.</p> <p>Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или поражение других органов), развившаяся у ребенка старше 1 месяца.</p> <p>Токсоплазмозный энцефалит (кроме новорожденных).</p> <p>ВИЧ-энцефалопатия.</p> <p>Внелегочный криптококкоз, в том числе криптококковый менингит.</p> <p>Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными (нетуберкулезными) микобактериями.</p> <p>Прогрессирующая многоочаговая (мультифокальная) лейкоэнцефалопатия.</p> <p>Хронический криптоспоридиоз (сопровождающийся диареей).</p> <p>Хронический изоспороз.</p> <p>Диссеминированный эндемический микоз (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пенициллиоз).</p> <p>Лимфома ЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома.</p> <p>ВИЧ-ассоциированная нефропатия.</p> <p>ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия.</p>

Таблица 20. Зависимость уровня CD4+ лимфоцитов от абсолютного количества лимфоцитов в общем анализе крови

Абсолютное количество лимфоцитов в 1 мкл крови	Вероятность, что в 1 мкл крови уровень CD4+ лимфоцитов < 200
< 1500	≈ 70%
< 1250	≈ 80%
< 1000	≈ 90%

### Эпидермофитии (дерматомикозы)

Возбудителями дерматофитий являются нитчатые грибы, которые поражают эпидермис, придатки кожи, вызывают воспалительную реакцию дермы (таблица 22), отличаются высокой контагиозностью; распространены повсеместно. Эпидермофития вызывается грибами *Epidermophyton*, поражающими крупные складки, стопы, ногти стоп.

Таблица 21. Выявление оппортунистических инфекций бронхов и легких в зависимости от количества CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц

Уровень CD4+ лимфоцитов в 1 мкл	Возбудители оппортунистические инфекции, поражающие легкие
> 200	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (у потребителей инъекционных наркотиков), вирус гриппа
50–200	Перечисленные выше инфекции + <i>P. carinii</i> ( <i>jiroveci</i> ), <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Nocardia</i> , <i>M. kansasii</i> , саркома Капоши
< 50	Перечисленные выше инфекции + <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>M. avium complex</i> (МАК), цитомегаловирус

*Epidermophyton* является этиологическим фактором 5-10% микозов стоп у жителей городов и у 40-50% жителей сельской местности.

Факторами риска при развитии различных клинических форм эпидермофитии являются: повышенное потоотделение, нарушения углеводного обмена, повышенная температура и влажность окружающей среды, непосредственный контакт с больным и предметами его обихода, отсутствие дезинфекционных мероприятий, гипергидроз стоп, плоскостопие, плохой уход за ногтями, тесная и резиновая обувь, опрелости, микротравмы, потертости, нарушения тонуса сосудов нижних конечностей, дисфункция нервной, эндокринной, иммунной системы.

Особенностями эпидермофитии у ВИЧ-инфицированных является прогрессирование заболевания с образованием обширных очагов, хроническое и осложненное течение, резистентность к терапии.

#### *Эпидермофития паховая*

Излюбленная локализация: кожа паховых складок, межъягодичная область, под молочными железами, подкрыльцовые ямки.

Субъективные ощущения: зуд. Клинические симптомы: островоспалительные ограниченные пятна, округлой формы, со сплошным периферическим валиком, пузырьками, мелкими пустулами, эрозиями, корочками, чешуйками. Осложнения: экзематизация, импетигнизация.

Лечение. Антигистаминные, десенсибилизирующие средства. Местно: примочки с 0,25% нитратом серебра, 1% резорцином в течение 1-3 дней; затем 1% раствор йода, 3-5% серно-дегтярная или серно-салициловая мази, официнальные антимикотики в течение 2 недель.

#### *Стертая эпидермофития стоп*

Излюбленная локализация: III-IV межпальцевые складки. Клинические симптомы: шелушение. Субъективные ощущения: возможен легкий зуд. Дифференциальный диагноз: руброфития, кандидоз складок, опрелость, эритразма, пиодермии. Лечение: 2% йод; нитрофунгин, ундецин, микосептин и др. местные антимикотики.

#### *Интертригинозная эпидермофития стоп*

Излюбленная локализация: III-IV межпальцевые складки. Клинические симптомы: мацерация, отслойка рогового слоя. Субъективные ощущения: зуд. Осложнения: эпидермофитиды (микиды), рожа, лимфангоит, лимфаде-

нит. Дифференциальный диагноз: руброфития, кандидоз складок, опрелость, эритразма, пиодермии. Лечение: 2% йод; нитрофунгин, ундецин, микоспор, клотримазол, ламизил, итраконазол. При осложнениях: системные антибактериальные препараты в течение 5-7 дней.

#### *Дисгидротическая эпидермофития стоп*

Излюбленная локализация: свод стоп. Клинические симптомы: пузырьки, пузыри с плотной крышкой ("саговые зерна"), эрозии. Субъективные ощущения: зуд. Осложнения: эпидермофитиды (микиды), рожа, лимфангоит, лимфаденит. Лечение. Гипосенсибилизирующая терапия. Примочки или пасты; затем отслаивающие мази, лаки. Фунгицидные средства. При хронических упорных формах эпидермофитии стоп, складок назначают курс пероральных противогрибковых антибиотиков в течение 2 недель.

#### *Эпидермофития ногтей (онихомикоз)*

Излюбленная локализация: I и V пальцы стоп. Клинические симптомы: грязно-желтый цвет, подногтевой гиперкератоз. Субъективные ощущения: некоторая болезненность. Осложнения: эпидермофитиды (микиды), рожа, лимфангоит, лимфаденит. Лечение: per os тербинафин (ламизил), итраконазол (орунгал), кетоконазол (низорал). Параллельно проводят медикаментозное или хирургическое удаление пораженных ногтей, лечение ногтевого ложа кератолитическими и фунгицидными средствами.

Таблица 22. Возбудитель и источник инфекции при различных формах дерматофитий

Клинические формы	Вид грибов	Источник заражения
Эпидермофития паховая	<i>Epidermophyton floccosum</i>	Человек
Эпидермофития стоп	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Человек
Фавус	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Человек
Руброфития	<i>Trichophyton rubrum</i>	Человек
Тихофития (антропонозная)	<i>Trichophyton tonsurans</i>	Человек
Трихофития (зоонозная)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Телята, мышевидные грызуны
Микроспория (антропонозная)	<i>Microsporum audouinii</i>	Человек
Микроспория (зоонозная)	<i>Microsporum canis</i>	Кошки, собаки

#### **Туберкулез, вызванный *M. tuberculosis***

ВИЧ-инфекция повышает риск развития активной формы туберкулеза у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией в 100 раз; первичный туберкулез также встречается достаточно часто - у 60%. Следует отметить, что туберкулез является одной из главных причин смерти пациентов со СПИДом (от 43 до 89% пациентов со СПИДом умирает от различных патологических состояний, связанных с туберкулезом).

ВИЧ-инфекция повышает риск развития туберкулеза у всех пациентов независимо от их иммунологического статуса, однако тяжесть клинических проявлений туберкулеза зависит от количества CD4+ лимфоцитов. У пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов >350 в 1 мкл туберкулезное поражение



легких протекает с типичной клиникой, у них происходит формирование инфильтратов в верхних долях легких, а в дальнейшем - образование полостей распада (каверн). У пациентов с числом CD4+ лимфоцитов <50 в 1 мкл намного чаще развивается внелегочный туберкулез - туберкулезный плеврит, перикардит, менингит и диссеминированная форма; на рентгенограмме грудной клетки, как правило, обнаруживаются инфильтраты в нижних и средней долях либо множественные милиарные очаги, обычно без образования полостей распада (*о чем всегда необходимо напоминать фтизиатрам, легко исключаящим у таких больных туберкулез!*). Туберкулез же, в свою очередь, способствует усиленной репликации ВИЧ и ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции.

В целом, с учетом большой распространенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (до 60%), высокой вероятности атипичного течения туберкулеза легких у пациентов с выраженным иммунодефицитом (локализация очагов в нижних и средней долях легких, отсутствие видимых полостей распада, отрицательный результат туберкулиновой пробы, выполненной с 2 ТЕ ППД-Л, относительно низкий процент выявления кислотоустойчивых бацилл при микроскопии мокроты, не превышающий 50%, низкая частота выделения культур *M. tuberculosis* при значительной продолжительности бактериологического обследования) и в то же время важности дифференциальной диагностики туберкулеза с заболеваниями легких иной этиологии (при туберкулезе необходима специфическая этиотропная терапия несколькими препаратами в течение длительного времени, причем большая часть обычно применяемых при банальных пневмониях антибиотиков абсолютно неэффективна), всех ВИЧ-инфицированных пациентов с инфильтрацией в легких независимо от ее характера (особенно при резистентности процесса к проводимой эмпирической антибактериальной терапии) необходимо упорно обследовать на туберкулез, многократно выполняя микроскопическое исследование мокроты на БК, и при необходимости - посеvy мокроты на БК, ПЦР-анализ с определением ДНК МБТ в биологических жидкостях, а также (при неэффективности других методов обследования) трансторакальную или трансбронхиальную биопсию очагов инфильтрации с гистохимическим исследованием биоптатов. При выраженном иммунодефиците типичная моногистиоцитарная инфильтрация в очагах туберкулезного поражения может отсутствовать, но всегда должен определяться казеозный распад.

Всем ВИЧ-инфицированным лицам сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции показано проведение туберкулиновой пробы и рентгенологического обследования легких не реже 2 раз в год.

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных не отличается от терапии, проводимой у пациентов без ВИЧ-инфекции. Однако лечить туберкулез на фоне проводимой АРТ достаточно сложно из-за высокой частоты случаев непереносимости препаратов и значимых лекарственных взаимодействий. Если схема АРТ содержит не эфавиренц или саквинавир с бустерной дозой ритонавира, а другой ИП или ННИОТ, то за 2 недели до начала АРТ

следует заменить рифампицин на рифабутин, чтобы к моменту начала приема указанных препаратов рифампин был полностью выведен из организма.

Реактивация туберкулезного процесса при восстановлении функции иммунной системы на фоне АРТ происходит у 7–36% пациентов, причем наиболее тяжелые проявления синдрома восстановления иммунной системы обычно наблюдаются в первые 3 месяца АРТ. Данное состояние характеризуется клиническим ухудшением и нарастанием изменений на рентгенограмме; появляется высокая лихорадка, лимфаденопатия, возможно выявление очагов в ЦНС, массивный выпот в серозных полостях. При этом необходимо исключить другие причины ухудшения состояния, особенно неэффективное лечение туберкулеза и неходжкинскую лимфому.

При возникновении тяжелой реактивации туберкулезного процесса назначают преднизолон парентерально в дозе 1 мг/кг/сут в течение 1–2 недель, затем дозу постепенно снижают. Лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза продолжают. Легкие или умеренные клинические проявления лечат симптоматически, продолжая АРТ и противотуберкулезную терапию.

### **Пневмоцистная пневмония**

Пневмоцистная пневмония вызывается условно-патогенным одноклеточным грибом *Pneumocystis jiroveci*. Заболевание относительно часто развивается у ВИЧ-инфицированных лиц (более чем у 95% пациентов с числом CD4+ лимфоцитов менее 200 в 1 мкл). Для клинической картины заболевания характерно подострое начало с постепенным (в течение нескольких дней или недель, в среднем - около 1 месяца) нарастанием сухого кашля, одышки при физической нагрузке, лихорадки и болей в грудной клетке. В поздних стадиях заболевания развивается акроцианоз (наиболее заметен цианоз губ), усиливающийся на фоне приступов кашля. Характерна скудность физикальных данных: при аускультации обычно отмечается жесткое дыхание, иногда - рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы в небольшом или умеренном количестве, и очень редко - прикорневая крепитация. Изменений на рентгенограмме в начале заболевания не имеется, в разгаре заболевания, как правило, выявляются двусторонние симметричные интерстициальные инфильтраты, однако в 20% случаев рентгенологические изменения и в этом периоде отсутствуют. Массивная крупноочаговая полисегментарная двусторонняя инфильтрация, описываемая как «ватные легкие» или «снежная метель», характерна для терминальной стадии заболевания, когда помочь пациенту практически невозможно.

Пневмоцистное поражение легких протекает с явлениями альвеолита (хотя и похоже по клинической картине на бронхит), и, соответственно, характеризуется развитием рестриктивного типа дыхательной недостаточности со снижением  $PO_2$  и увеличением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду в покое или, в легких случаях, после физической нагрузки.

К атипичным рентгенологическим проявлениям заболевания относятся узелки, полости и буллы. Довольно часто развивается пневмото-

ракс, который является характерным для этого заболевания осложнением. На снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, обнаруживается феномен «матового стекла» (диффузное уменьшение прозрачности легочной ткани).

Стандартным методом диагностики пневмоцистной пневмонии служит исследование образца индуцированной мокроты (чувствительность этого метода в среднем составляет 56%) или смывов с поверхности бронхов, полученных при бронхоальвеолярном лаваже; чувствительность метода составляет более 95%. Поскольку чувствительность исследования индуцированной мокроты низкая, пациентам с отрицательными результатами необходимо выполнять бронхоскопию.

В лечении пациентов применяют триметоприм 15-20 мг/кг/сут + сульфаметоксазол 75-100 мг/кг/сут внутрь или в/в в течение 3 недель (указанная суточная доза делится на 3–4 приема). При легкой форме заболевания или быстром наступлении эффекта курс лечения можно сократить до 2 недель. Пациенты с выраженной гипоксемией ( $PO_2 < 70$  мм Нг или альвеоло-артериальный градиент  $> 35$  мм Нг) нуждаются в назначении кортикостероидов (преднизолон по 40 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем 20 мг/сут до завершения курса лечения).

Профилактика пневмоцистной пневмонии проводится при снижении уровня CD4+ лимфоцитов до 200 и менее в 1 мкл (либо лицам с 3-й клинической стадией инфекции и абсолютным количеством лимфоцитов в общем анализе крови менее 1200 в 1 мкл) с использованием триметоприм-сульфаметоксазола.

### **Заболевания, вызванные вирусами простого герпеса 1 и 2 типов**

Инфицирование ВПГ I типа у 70-90% детей происходит в возрасте 3-5 лет. Источник инфекции- больной или вирусоноситель. Пути передачи при ВПГ1 – воздушно-капельный, контактно-бытовой, реже половой (орально-генитальный контакт), возможно внутриутробное заражение, при ВПГ2 - половой, внутриутробный. Внутриутробное инфицирование плода может происходить трансплацентарно, восходящим путем, трансвариально (из малого таза по маточным трубам), инфицирование новорожденного - при прохождении через родовые пути (85%), после родов аэрогенно, контактным путем и через молоко (10-15%). Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инокуляции, откуда он поднимается по периферическим нервам эндоневрально, интраневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам до спинальных ганглиев (или достигает их вследствие вирусемии, где и остается «спящим» и неуязвимым для противовирусных атак). Вирус может проникать в ганглии гематогенным или аксоплазменным путем. Для ВПГ характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев. Кроме того, персистенция вируса возможна и в коже. Среди клинических форм поражения кожи и слизистых оболочек ВПГ выделяют следующие, в том числе и нетипичные: дис-

семинарованную, мигрирующую, геморрагическую, некротическую, зостериформную, эрозивно-язвенную, отечную, абортивную.

Проявления различных клинических форм заболеваний, вызванных герпес-вирусами 1 и 2 типов, у ВИЧ-инфицированных пациентов аналогичны таковым у лиц без ВИЧ. Однако следует отметить некоторые особенности герпетической инфекции у пациентов с выраженным иммунодефицитом. Так, типичные везикулезные высыпания у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции характеризуются более тяжелым и продолжительным (нередко - затяжным, более 1 месяца) течением, у них выше риск диссеминации вируса, чаще наблюдается рефрактерность к терапии и резистентность вируса к ацикловиру. Как правило, поверхность кожи и слизистых, занимаемая кожной сыпью, у лиц с иммунодефицитом более обширна, чем у пациентов без ВИЧ. Нередко на месте везикулезных высыпаний в дальнейшем формируются длительно (1 месяц и более) персистирующие язвы, которые в конечном итоге медленно заживают с образованием рубцов, обычно в этих участках развивается депигментация кожных покровов (лейкодермия).

Диагностика и лечение инфекций, вызванных ВПГ 1 и 2 типов, у ВИЧ-инфицированных производятся так же, как у лиц без ВИЧ.

### **Опоясывающий лишай (herpes zoster)**

Опоясывающий лишай - рецидив хронической инфекции, вызванной герпес-вирусом 3 типа (вирус *varicella-zoster*). Примерно у 95% здоровых взрослых есть антитела к вирусу *varicella zoster*, и примерно у 5% здоровых взрослых развивается опоясывающий лишай. Факторами риска служат пожилой возраст (обычно данное заболевание развивается у лиц старше 60 лет) и наличие иммунодефицита. Риск развития опоясывающего лишая при ВИЧ-инфекции возрастает в 15–25 раз, при этом корреляция с количеством CD4+ лимфоцитов отсутствует.

Клиническая картина опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных лиц не отличается от таковой у пациентов без ВИЧ. Из особенностей данной инфекции при ее развитии на фоне выраженного иммунодефицита следует отметить возможность вовлечения в патологический процесс двух и более дерматомов, причем поражение может быть и двусторонним (иногда - симметричным), что у лиц с нормальным иммунитетом встречается крайне редко. Возможно одновременное вовлечение в процесс туловищных и черепно-мозговых нервов с соответствующей локализацией высыпаний. Кожная сыпь имеет тенденцию к длительной персистенции, медленному заживлению, частому язвообразованию с последующим заживлением рубцом, нередко присоединению вторичной гноеродной флоры.

При локализованной форме опоясывающего лишая рекомендуют использовать фамцикловир по 500 мг внутрь 3 раза в сутки или валацикловир по 1 г внутрь 3 раза в сутки, продолжительность курса от 7 до 10 дней. При тяжелых кожных поражениях или при поражении внутренних органов показан ацикловир в/в по 10 мг/кг на прием каждые 8 часов, затем валацикловир по 1 г внутрь 3 раза в сутки до полного заживления высыпаний.

### Токсоплазмоз ЦНС

Возбудитель – кокцидия *Toxoplasma gondii* – облигатный внутриклеточный паразит, относится к простейшим (тип Protozoa, класс Sporozoa). Вид *T. gondii* существует в трех основных формах: трофозоиты (эндозоиты), цисты и ооцисты.

Токсоплазмоз имеет широкое, практически повсеместное распространение. На земном шаре от 500 млн до 1,5 млрд человек инфицировано токсоплазмами.

Токсоплазмоз относится к зоонозам с природной очаговостью. Окончательным хозяином *T. gondii* являются домашние кошки и дикие представители семейства кошачьих, в организме которых происходит как бесполое размножение токсоплазм (шизогония), так и образование половых клеток (гаметогония, характеризующаяся появлением в конечном итоге ооцист). У человека возможны четыре пути передачи инфекции: алиментарный (заглатывание ооцист или цист), контактный (контаминация возможна при повреждении кожных покровов и слизистых у ветеринарных врачей, работников боен, мясокомбинатов, продавцов мяса, внутрилабораторное заражение), трансплацентарный, а также возможно инфицирование при переливании крови и пересадке органов. Трансплацентарное заражение плода может происходить при инфицировании матери во время беременности. Необходимо не забывать о двух моментах: 1) при инфекционном заболевании матери плод может не поражаться; 2) инфекционное поражение плода не происходит, если плацента не инфицирована. Практически все случаи токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных обусловлены реактивацией латентной инфекции и развиваются у пациентов с числом CD4+ лимфоцитов <100 в 1 мкл. Частота токсоплазмоза ЦНС у ВИЧ-инфицированных составляет, по различным данным, от 3 до 40%.

Типичными клиническими проявлениями токсоплазменного энцефалита являются лихорадка, головные боли, спутанность сознания и/или очаговые неврологические нарушения любого вида и локализации (вплоть до спастического тетрапареза, сопровождающегося нарушением функции тазовых органов и дисфагией). Возможны также дисметрия, афазия, выпадение полей зрения, судороги. Тем не менее, клинических признаков, патогномоничных для токсоплазмоза ЦНС, не имеется. Выявляются характерные патологические изменения на снимках, полученных с применением КТ и МРТ. На снимках видны множественные кольцевидные тени в белом веществе головного мозга различного размера и локализации. В центре каждой кольцевидной тени имеется разрежение тканей, по периферии – уплотнение, напоминающее капсулу. Обычно имеются 1–2 крупных кольцевидных образования (до 50–60 мм в диаметре) и несколько (до двух десятков) более мелких. Наиболее крупные образования теряют правильную кольцевидную форму, но сохраняют округлые очертания.

При токсоплазмозе обнаруживаются антитела к *T. gondii* и положительные результаты исследования СМЖ на токсоплазмы методом ПЦР. Должны обнаруживаться антитела классов G и M, причем обнаружение

антител класса G с низкой авидностью (сродством к антигену) обычно сопровождается выявлением Ig G в диагностическом титре и свидетельствует об острой токсоплазменной инфекции, выявление же IgG с высокой авидностью обычно сопровождается также выявлением высоких (и нарастающих в динамике) титров IgG и свидетельствует о реактивации латентной (хронической) инфекции.

В последние годы в лечении пациентов с токсоплазмозом, рекомендуется сочетать пириметамин (в первые сутки 0,2 г, затем 0,1 г внутрь 1 раз в сутки) с сульфадиазином (4-6 г/сут в 4 приема внутрь) или клиндамицином (0,45 г внутрь 3 раза в сутки или 0,6 г внутривенно 4 раза в сутки) и фолинатом кальция (0,01 г внутрь 1 раз в сутки). При такой схеме курс лечения составляет 3-6 недель. Альтернативой является назначение ко-тримоксазола 10 мг/кг по триметоприму, в 2 –3 приема внутрь или в 2 – 3 введения в/в (длительность лечения 4-6 недель). В качестве альтернативы сульфадиазину можно использовать дапсон или акватон.

### **Цитомегаловирусная инфекция**

Цитомегаловирусная инфекция - широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся необычайно широким спектром клинко-патогенетических вариантов от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Возможна трансплацентарная передача вируса с внутриутробным поражением плода.

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству Herpesviridae, роду Cytomegalovirus.

Заболевания, вызываемые цитомегаловирусом (ЦМВ), относятся к антропонозным вирусным инфекциям. ЦМВИ широко распространена в человеческой популяции. В зависимости от региона, социально-культурного уровня от 50 до 100% взрослого населения инфицировано ЦМВ. Резервуаром и источником инфекции является только больной человек или вирусоноситель. Будучи инфицированным, человек остается вирусоносителем в течение всей жизни, чаще всего это латентное персистирование вируса. Вирус может выделяться во внешнюю среду со слюной, молоком, мочой, испражнениями, семенной жидкостью, секретом шейки матки. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, контактно-бытовой (контакт с секретами и экскретами, оседающими на игрушках, предметах обихода), половой (ЦМВИ является универсальной профессиональной болезнью проституток и мужчин-гомосексуалистов), трансплацентарный от матери к плоду, парентеральный (при трансплантации почек и при переливании крови инфицированного донора).

ЦМВИ характеризуется разнообразием клинических проявлений, однако у иммунокомпетентных индивидуумов заболевание протекает, как правило, клинически бессимптомно, реже в виде недифференцированного гриппоподобного заболевания. В редких случаях картина напоминает инфекционный мононуклеоз, клинические проявления которого невозможно отличить

от мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн–Барра. Около 10% всех случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено ЦМВ.

Висцеральная форма ЦМВИ протекает с поражением какого-либо органа (сиалоаденит, пневмония, ретинит, эзофагит, гастрит, колит, гепатит, нефрозонефрит), также может поражаться ЦНС. Генерализованные формы заболевания характеризуются тяжестью течения, не имеют характерных черт и трудны в диагностике.

#### *Ретинит*

У пациентов со СПИДом в ряде случаев развивается ретинит. Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться мельканием «мушек» перед глазами, выпадением полей зрения, скотомы, снижением остроты зрения. Развивается обычно у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов <50 в 1 мкл. При осмотре глазного дна на сетчатке обнаруживаются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты и кровоизлияния в сетчатку (симптом «творога с кетчупом»). Обнаружение антигена ЦМВ в крови не обладает диагностической ценностью из-за недостаточной специфичности. Диагноз обычно ставит опытный офтальмолог при обнаружении типичных изменений глазного дна. Исследование стекловидного тела и внутриглазной жидкости методом ПЦР на ЦМВ часто дает положительный результат и является высокоспецифичным методом диагностики.

В лечении пациентов применяется ганцикловир (5 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня), затем валганцикловир 900 мг внутрь 1 р/сут.

#### *ЦМВ-поражение ЖКТ (эзофагит, колит)*

Кроме цитомегаловирусного ретинита возможно ЦМВ-поражение ЖКТ (эзофагит, колит). Типичными клиническими симптомами ЦМВ-эзофагита являются лихорадка, дисфагия, иногда — боль за грудиной, обычно четко локализованная. ЦМВ-эзофагит обычно развивается у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов <50 в 1 мкл. Диагноз устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживаются неглубокие язвы в дистальном отделе пищевода, и гистологического исследования биоптата слизистой пищевода, при котором выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения. Для ЦМВ-колита характерны лихорадка, боли в животе, потеря веса и диарея. ЦМВ-колит также обычно развивается у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов < 50 в 1 мкл. ЦМВ-колит может привести к таким серьезным осложнениям, как кровотечение или перфорация стенки толстой кишки. Диагноз устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживается изъязвление слизистой кишки, и гистологического исследования биоптата слизистой, при котором выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения. Назначается ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–4 недель. Улучшение при ЦМВ-эзофагите обычно наступает через 1–2 недели терапии, при этом снижается лихорадка и уменьшается боль при глотании. У пациен-

тов с колитом эффективность терапии незначительная, и клиническое улучшение может быть слабо выраженным или не наступить совсем.

Формы поражения ЦНС при ЦМВ-инфекции разнообразны: деменция, энцефалит, восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит). У пациентов с *деменцией* наблюдаются: 1) сонливость, спутанность сознания, лихорадка и 2) в СМЖ — моноклеарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. У пациентов с *полирадикуломиелопатией* наблюдаются: 1) прогрессирующий парез нижних конечностей, затем нарушение функции мочевого пузыря и кишечника и 2) в СМЖ — нейтрофильный плеоцитоз и повышенное содержание белка. У пациентов с *энцефалитом* наблюдаются: 1) быстро прогрессирующий делирий, поражение черепно-мозговых нервов, атаксия и нистагм, 2) в СМЖ — повышенное содержание белка и моноклеарный плеоцитоз, 3) на МРТ — усиление интенсивности сигнала в перивентрикулярной зоне. Диагноз поражения ЦНС цитомегаловирусом устанавливается при наличии типичной клинической симптоматики в сочетании с обнаружением ЦМВ (обычно — методом ПЦР) в спинномозговой жидкости или ткани мозга. Назначается ганцикловир по 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель + фоскарнет по 90 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель, затем поддерживающая терапия ганцикловиром (или валганцикловиром) и фоскарнетом. Обязательное условие успешности терапии - восстановление иммунной системы путем проведения успешной АРТ.

#### *ЦМВ-пневмонит*

Симптомы ЦМВ-пневмонита - лихорадка, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты (затенения) на рентгенограмме легких. Пациентам назначается ганцикловир (5 мг/кг 2 раза в сутки в/в в течение 3 недель и более). Клиническое улучшение на фоне приема ганцикловира наблюдается более чем в 60% случаев.

### **Поражения, вызванные вирусом Эпштейна-Барра (герпес-вирус 4 типа)**

#### *Волосатая лейкоплакия языка*

Одно из наиболее частых и характерных поражений ротовой полости у ВИЧ-инфицированных. Его наличие свидетельствует об интенсивной репликации вируса Эпштейна-Барра.

Проявляется более или менее выраженной поперечной складчатостью боковых поверхностей языка, обычно ближе к корню. Складки разросшегося эпителия имеют белесый цвет. Данное состояние не сопровождается неприятными субъективными ощущениями. Диагноз ставится на основании характерного внешнего вида языка, необходимости в специальных методах обследования нет. Данное состояние не угрожает жизни больного и не влияет на ее качество, поэтому не требует терапии. Обычно наблюдается регресс симптоматики на фоне проведения успешной АРТ. Следует, однако, помнить, что наличие волосатой лейкоплакии языка заставляет отнести пациента к 3-й клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ, поскольку оно указы-



вает на низкое количество CD4+ лимфоцитов и служит предвестником наступления стадии СПИД.

#### *Неходжкинская лимфома (НХЛ)*

Условия для возникновения: выраженная иммуносупрессия (количество CD4+ лимфоцитов <100 в 1 мкл) и наличие вируса Эпштейна-Барра.

Среди ВИЧ-инфицированных НХЛ встречается в 200–600 раз чаще, чем среди населения в целом. Распространенность заболевания среди пациентов со СПИДом составляет 3%. Чаще всего (в 70–90% случаев) это диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности или беркитто-подобная лимфома.

Наиболее часто наблюдаются лихорадка неясной этиологии, нарушение функции печени, поражение костного мозга, поражение легких (плевральный выпот, множественные округлые инфильтраты (узелки), уплотнение легочной ткани, объемные образования, ограниченные или диффузные интерстициальные инфильтраты, поражение лимфоузлов корней легких), поражение ЖКТ (при любой локализации опухоли развиваются болевой синдром и потеря веса) и поражение ЦНС (асептический менингит, параличи черепно-мозговых нервов, объемные образования в ЦНС).

Диагноз ставится на основании результатов биопсии. Место биопсии выбирают в зависимости от клинических проявлений и результатов КТ, которая позволяет выявить пораженные лимфоузлы и очаги опухоли вне лимфатических узлов. Очень часто для установления диагноза достаточно выполнить биопсию костного мозга. При поражении ЖКТ и печени компьютерная томография обычно дает больше диагностической информации, чем эндоскопия. При поражении легких часто наблюдается экссудативный плеврит. Бронхоскопия сама по себе неинформативна, но позволяет выполнить биопсию легких, диагностическая ценность которой около 60%.

В лечении применяют циклофосфамид, доксорубицин, адриамицин, винкристин и преднизолон. Метотрексат или цитозина арабинозид вводят интратекально при поражении менингеальных оболочек.

#### *Первичная лимфома ЦНС*

В клинической картине отмечают: очаговые или общемозговые симптомы, в том числе спутанность сознания, головная боль, потеря памяти, афазия, гемипарезы и/или судорожные припадки при отсутствии повышения температуры в течение последних 3 месяцев. Количество CD4+ лимфоцитов у таких пациентов обычно <50 в 1 мкл.

Для диагностики применяют МРТ. Обнаруживаются одиночные или множественные очаги, которые по плотности либо ниже, либо не отличаются от окружающей мозговой ткани, обычно гомогенные, иногда кольцевидные. На МРТ или КТ, выполненных с контрастным усилением, обнаруживаются образования неправильной формы (что связано с быстрым увеличением очагов в размерах). Чаще всего образования располагаются в мозолистом теле, около желудочков или вблизи эпандимы, они часто больше 4 см в диаметре и вызывают эффект объемного воздействия. Исследование СМЖ на

ДНК вируса Эпштейна-Барра имеет более чем 94%-ную специфичность и 50–80%-ную чувствительность.

В лечении *используется* лучевая терапия в сочетании с кортикостероидами или метотрексатом.

### **Кокцидиоидомикоз**

Возбудитель - одноклеточный грибок *Coccidioides immitis*.

Кокцидиоидоз - глубокий эндемический системный микоз, протекающий с первичным поражением легких и заканчивающийся в большинстве случаев аутосанацией. У части пациентов инфекция распространяется гематогенным путем в кожу, кости, мозговые оболочки, легкие, где возникают множественные очаги хронического гранулематозного воспаления. Пути передачи: воздушно-пылевой и контактный. Воздушно-пылевой путь передачи реализуется при вдыхании вместе с пылью, содержащей артроспоры гриба - развивается первичная легочная инфекция. При контактном пути передачи возбудитель через поврежденную кожу проникает в организм. У 60% зараженных без ВИЧ-инфекции заболевание протекает бессимптомно и наступает аутосанация.

Диссеминированный кокцидиоидоз обычно возникает при нарушениях иммунитета, преимущественно у ВИЧ-инфицированных, причем наиболее часто у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов <250 в 1 мкл. При диссеминированном кокцидиоидозе наблюдается поражения костной системы (остеомиелиты, натечные абсцессы), распространенная эритема, кореподобная сыпь, крапивница, узловатая эритема, полиморфная экссудативная эритема. Диагностируются папулы, пустулы, бляшки, узлы, абсцессы, флегмона, множественные свищи, язвы, бородавчатые разрастания, гранулемы, рубцы.

При микроскопии в тканях находят сферулы - крупные круглые спорангии гриба, заполненные спорами. Посев проводят на среду Сабуро; используют гной или биопсийный материал. Патоморфологические изменения кожи характеризуются гранулематозным воспалением.

Применяется серологическая диагностика. При положительном результате реакции связывания комплемента (РСК) с антигеном *C. immitis*; титр антител более 1:16 указывает на диссеминированную форму заболевания.

У пациентов с поражением мозговых оболочек обычно наблюдается лихорадка, сонливость, головные боли, тошнота и рвота. В спинномозговой жидкости обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз, уровень глюкозы < 50 мг/дл, уровень белка в пределах нормы или слегка повышен. Диагноз ставится на основании наличия специфических антител в спинномозговой жидкости, с применением РСК.

В тяжелых случаях заболевания применяют амфотерицин В (0,5–1 мг/кг/сут в/в до наступления клинического улучшения, обычно общая доза амфотерицина составляет 500–1000 мг в/в). При легком течении: флуконазол, или итраконазол (флуконазол 400–800 мг/сут внутрь или итраконазол в кап-

сулах по 200 мг 2 раза в сутки внутрь). При менингите нередко назначается пожизненный прием антимикотиков.

### **Криптококковая инфекция**

Возбудитель - *Cryptococcus neoformans*

Криптококкоз - системный микоз, который начинается с поражения легких и последующей гематогенной диссеминации инфекции в мозг и мозговые оболочки, лимфатическую и костную систему, у части пациентов в кожу и слизистые оболочки. Основной путь передачи - воздушно-пылевой путь. У ВИЧ-инфицированных криптококкоз (криптококковый менингит) – наиболее частый из глубоких микозов.

Заболевание обычно развивается у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов <100 в 1 мкл, поражаются преимущественно лицо и волосистая часть головы, у небольшой части пациентов наблюдаются узловато-язвенные поражения слизистой рта. Для клинической картины характерны различные элементы кожной сыпи: папулы, узлы, язвы, корки, под корками папилломатозное разрастания и мелкие пустулы; бляшки с серозно-гнойным отделяемым, в центре которых формируется мягкий рубец. Возможны угревидные элементы, герпетиформные и везикулезные высыпания, флегмоны. В дальнейшем развивается подострый менингит с лихорадкой, головной болью и общим недомоганием. Всем пациентам с клиническими симптомами криптококковой инфекции следует проводить анализ СМЖ.

Поражения легких клинически и рентгенологически напоминают туберкулез, абсцедирующую пневмонию с перфорацией грудной клетки и образованием свищей.

При микроскопии мазков-отпечатков с биопсийного материала или соскоба с очага поражения, обработанных калия гидроксидом, обнаруживается *Cryptococcus neoformans*. При гистопатологическом исследовании обнаруживают скопления возбудителей, окруженных желатиноподобной капсулой или признаки гранулематозного воспаления с небольшим числом возбудителя. В легких казеозный и гнойный распад очагов, некроз бронхиальных лимфоузлов.

Для посева обычно используют спинномозговую жидкость (СМЖ) или биоптат кожи. В культуре возбудитель имеет дрожжевую или мицелиальную формы с круглыми, овальными или грушевидными конидиями. Исследуют также костный мозг, мокроту, мочу, секрет предстательной железы, кровь. В СМЖ выявляется лимфоцитоз, повышенный белок, сниженный уровень глюкозы. При микроскопии у значительной части пациентов обнаруживают инкапсулированные дрожжевые клетки. Проводят определение антигенов *Cryptococcus neoformans* в СМЖ, сыворотке крови, моче для оценки прогноза и эффективности лечения.

При развитии менингита назначают амфотерицин В (0,7 мг/кг/сут в/в) в сочетании с 5-флуцитозином (100 мг/кг/сут внутрь) в течение двух недель. Затем назначается флуконазол (в дозе 400 мг/сут в течение 8 недель) или до

тех пор, пока СМЖ не станет стерильной. После этого применяется поддерживающая терапия флуконазолом в дозе 200 мг/сут

### **Диарейные заболевания, наиболее часто встречающиеся у ВИЧ-инфицированных**

#### *Острая диарея:*

- Диарея, вызванная лекарственными препаратами;
- Кампилобактериоз (*Campylobacter jejuni*);
- Псевдомембранозный колит (*Clostridium difficile*);
- Вирусный энтерит (ротавирусы, пикорнавирусы, энтеровирусы);
- Сальмонеллез (*Salmonella spp.*);
- Шигеллез (*Shigella spp.*);
- Эшерихиозы (*Escherichia coli*);
- Изоспориаз (*Isospora belli*);
- Идиопатическая диарея неинфекционной этиологии.

#### *Хроническая диарея:*

- Цитомегаловирусный эзофагит или колит;
- Амебная дизентерия (*Entamoeba histolytica*);
- Гиардиаз, ранее назывался лямблиозом (*Giardia lamblia*);
- Криптоспоридиоз (*Cryptosporidium parvum*);
- Диссеминированная форма МАК-инфекции, или внелегочный атипичный микобактериоз (*Mycobacterium avium complex*);
- Идиопатическая диарея неинфекционной этиологии.

К сожалению, формат настоящего руководства не позволяет осветить все упомянутые заболевания хоть сколько-нибудь подробно. Интересующиеся читатели отсылаются к специализированным руководствам, лучшим из которых, несомненно, является всеобъемлющий труд Дж. Бартлетта и Дж. Галланта «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции» (переиздается ежегодно). Тем не менее, некоторые ВИЧ-ассоциированные диарейные заболевания из числа наиболее известных будут кратко описаны ниже.

#### *Криптоспоридиоз*

Возбудитель — *Cryptosporidium parvum*.

Для криптоспоридиоза типично развитие острой, подострой или хронической профузной диареи, часто сопровождающейся спастическими болями в животе, тошнотой и рвотой; лихорадка возникает примерно у трети больных. Для установления диагноза применяют микроскопию мазка кала, окрашенного на кислотоустойчивые ооцисты, иммунофлюоресцентный анализ и иммуноферментный анализ; все эти методы достаточно чувствительны, специфичны и обладают практически одинаковой диагностической ценностью при исследовании образцов неоформленного стула. При оформленном стуле лучше провести иммунофлюоресцентный анализ. При тяжелой диарее достаточно исследовать один образец. При менее тяжелой диарее рекомендуется исследовать несколько образцов, взятых в разное время. Особенности течения заболевания у больных СПИДом: 1) бессимптомное носительство — до 4%; 2) диарея длительностью менее 2 месяцев с самопроиз-

вольным разрешением без лечения — 29%; 3) хроническая диарея более 2 месяцев — 60%; 4) молниеносная диарея (с потерей веса более 2 кг/сут) — 8%. Хронические и молниеносные формы встречаются исключительно у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов <100 в 1 мкл.

Вылечить персистирующий криптоспоридиоз позволяет только восстановление иммунной системы с помощью АРТ. Симптомы обычно исчезают без лечения за 2–8 недель при повышении количества CD4+ лимфоцитов до уровня >100 в 1 мкл.

В лечении применяют паромомицин (500 мг внутрь 4 раза в сутки или по 1000 мг внутрь 2 раза в сутки) в течение 14–28 дней. Возможно применение азитромицина по 1200 мг внутрь 2 раза в первый день, затем 1200 мг/сут в течение 27 дней, затем 600 мг/сут до клинического выздоровления.

### **Диссеминированная МАК-инфекция**

Возбудитель - *Mycobacterium avium complex*.

Микобактерии, относящиеся к комплексу *M. avium*, широко распространены в окружающей среде и попадают в организм человека воздушно-капельным путем (в легкие) или с пищей и водой (в ЖКТ). Они довольно часто служат причиной развития хронических заболеваний легких у лиц без ВИЧ и вызывают диссеминированную инфекцию без поражения легких у пациентов со СПИДом.

Типичными симптомами МАК-инфекции у пациентов со СПИДом являются лихорадка, ночные поты, потеря веса, диарея и боли в животе. Заболевание обычно развивается у пациентов, у которых количество лимфоцитов не превышает 50 в 1 мкл. Для установления диагноза необходимо выделить культуру возбудителя из биологической жидкости или ткани (кроме легочной). Крайне редко возникает необходимость в биопсии печени, костного мозга, лимфатических узлов. В последнее время для идентификации возбудителя часто используют ПЦР.

*Легочная форма* МАК-инфекции редко встречается у ВИЧ-инфицированных; она характеризуется наличием легочного инфильтрата (затенения) на рентгенограмме, ростом микобактерий в более чем 2 посевах мокроты (или жидкости бронхоальвеолярного лаважа) и не менее чем одним положительным результатом микроскопии мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии.

В лечении применяют кларитромицин (500 мг внутрь 2 раза в сутки) в сочетании с этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь).

### *Изоспориоз*

Возбудитель - *Isospora belli*.

Изоспориоз – антропонозный пероральный протозооз, характеризующийся повышением температуры тела, поражением пищеварительной системы. Изоспориоз встречается повсеместно, особенно среди ВИЧ-инфицированных. Заболевание начинается остро: появляются симптомы интоксикации – головная боль, слабость, температура тела часто достигает 40°C. Одновременно появляются тошнота, рвота, боли в животе, частый водянистый стул с примесью слизи и крови. В периферической крови выявля-

ется высокая эозинофилия. У пациентов с сохраненным иммунитетом диарея проходит самостоятельно через 2–3 недели. У пациентов со СПИДом может развиваться тяжелая или персистирующая диарея, требующая лечения.

Диагноз устанавливается на основании обнаружения ооцист в мазках кала, окрашенных по Цию-Нильсону или раствором Люголя. Может быть использован иммуноферментный анализ (ИФА).

При клинически выраженных формах назначают триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 160/800 внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней, затем 2 раза в сутки в течение 3 недель. Возможно также использование пириметамина 25 мг/кг внутрь 3 раза в сутки в течение 14 дней. У больных СПИДом курс лечения в последующем продлевается до нескольких недель. При этом назначается триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 160/800 3 раза в неделю или пириметамин 25 мг в сутки.

### **ВИЧ-деменция**

ВИЧ-деменция представляет собой хронический энцефалит с прогрессирующим или стабильным течением, обусловленный поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной воспалительной реакцией.

В настоящее время заболевают 2–3% пациентов со СПИДом. Несмотря на снижение заболеваемости, показатели распространенности растут по мере увеличения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных.

Клиника ВИЧ-деменции складывается из проявлений поздней стадии ВИЧ-инфекции (уровень CD4+ лимфоцитов < 200 в 1 мкл) и субкортикальной деменции. Ранние симптомы заболевания: апатия, снижение памяти, замедление мышления, депрессия и замкнутость в себе. Среди двигательных нарушений отмечаются нарушение походки и снижение координации движений кистей рук. На поздних стадиях наблюдается полная потеря умственных способностей, выраженная психомоторная деградация и мутизм. Возможны припадки, которые обычно легко поддаются медикаментозной терапии. Заболевание прогрессирует с разной скоростью. При неврологическом обследовании пациентов на ранних стадиях заболевания обнаруживаются нистагм, быстрые движения конечностей и гиперрефлексия. На поздних стадиях заболевания появляются тремор, клонусы и рефлексы орального автоматизма (последние свидетельствуют о нарушении корково-подкорковых связей в лобных долях).

Диагностика основывается на данных анамнеза, физикального осмотра и скринингового обследования с использованием диагностической шкалы ВИЧ-деменции. Стандартное обследование включает тесты на соединение пронумерованных или обозначенных буквами точек в определенном порядке, тест на замену цифр символами, тест на скорость вставления колышков в отверстия планшета и обследование по диагностической шкале ВИЧ-деменции. На МРТ обнаруживаются признаки церебральной атрофии (которые могут не сопровождаться клиническими проявлениями), обычно с разрежением белого вещества головного мозга. В СМЖ определяется повышен-

ное содержание белка и небольшой мононуклеарный плеоцитоз; в 65% случаев плеоцитоз отсутствует. Диагностических тестов, специфичных для ВИЧ-деменции, не существует.

Выраженность ВИЧ-деменции существенно снижается, прогрессирование замедляется на фоне успешной АРТ.

### **Саркома Капоши**

Возбудитель - герпесвирус человека 8 типа. Герпесвирус человека 8 типа (HHV-8) относится к семейству гамма-герпес вирусов, вызывающих медленно развивающиеся инфекции. Впервые геномные последовательности вируса были обнаружены у пациентов с саркомой Капоши на всех стадиях развития болезни, поэтому первоначально вирусный агент и был обозначен как вирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Некоторые области генома HHV-8 имеют гомологию с вирусом Эпштейн-Барра и другими вирусами герпеса.

HHV-8 является этиологическим агентом, провоцирующим развитие одной из форм первичной лимфомы. Последняя представляет собой развивающуюся у пациентов с вирусом иммунодефицита неходжкинскую лимфому (NHL). Кроме того, HHV-8 ассоциируется с поликлональной многоочаговой болезнью Кастлемана (лимфопролиферативное заболевание) и провоцирует развитие такого злокачественного заболевания, как саркома Капоши.

Микроскопически опухоль является злокачественным новообразованием, состоящим из множества новообразованных, хаотично расположенных тонкостенных сосудов с хорошо определяемым эндотелием, и пучков веретенообразных клеток. В рыхлой строме часто видны кровоизлияния и скопления гемосидерина. У пациентов со СПИДом саркома Капоши имеет злокачественный характер, развивается у лиц любого возраста и отличается от классического варианта генерализацией процесса с поражением лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, легких и других внутренних органов. На коже и слизистых пациента обнаруживаются твердые на ощупь, безболезненные, не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы; цвет их варьирует от багрового до темно-коричневого. Наиболее часто узлы опухоли появляются на ногах, лице, гениталиях и в полости рта. К осложнениям заболевания относятся лимфатический отек (особенно нижних конечностей, лица и наружных половых органов) и поражение внутренних органов (чаще полости рта, ЖКТ и легких).

Активностью против ВГЧ-8 обладают фоскарнет, цидофовир и ганцикловир; длительный прием фоскарнета или ганцикловира снижает риск возникновения саркомы Капоши, но не приводит к регрессии уже имеющихся элементов опухоли. Системное лечение предпочтительно при обширном распространении опухоли (> 25 элементов на коже, наличие симптомов поражения внутренних органов, выраженных отеков, отсутствие реакции на местное лечение). Применяют системную терапию винбластином, лучевую терапию на очаги опухоли в невысоких дозах, а также местно - п-ретин-гель, введение винбластина в узлы опухоли, криоудаление мелких уз-

лов. Саркома Капоши неизлечима, цель терапии заключается в уменьшении симптоматики и предотвращении прогрессирования заболевания.

### **Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)**

Возбудитель - JC-вирус.

Большинство здоровых людей (до 70%) являются здоровыми носителями JC-вируса. Этот вирус вызывает прогрессирующую многоочаговую энцефалопатию только у ВИЧ-инфицированных. Для данного заболевания наиболее типично стертое начало и медленное прогрессирование неврологических нарушений (в течение нескольких недель или месяцев). Для ПМЛ характерны: 1) нарушение когнитивной функции, деменция, судорожные припадки, афазия, нарушения функции черепно-мозговых нервов, атаксия, гемипарез; 2) в СМЖ - нормальное содержание белка и клеточных элементов; 3) отсутствие лихорадки; 4) количество CD4+ лимфоцитов обычно <100 в 1 мкл, однако примерно в трети случаев может быть >200 в 1 мкл; 5) КТ и МРТ головного мозга выявляют снижение плотности белого вещества; 6) непрерывное прогрессирование неврологических нарушений в течение нескольких недель или месяцев.

Для установления точного диагноза необходимо учитывать характерные особенности анамнеза, выявить типичные изменения на МРТ, а также обнаружить в биоптате мозга JC-вирус методом прямой иммунофлюоресценции и типичные включения в олигодендроцитах. Исследование СМЖ методом ПЦР на JC-вирус обладает 80% чувствительностью и 90% специфичностью.

Эффективного лечения не существует. На фоне АРТ у одних пациентов наступает улучшение, у других - стабилизация, а у некоторых наблюдается дальнейшее прогрессирование неврологических нарушений.

## **4.6. Диагностика ВИЧ-инфекции**

Обследование на ВИЧ проводится анонимно при добровольном обращении граждан. В этом случае наличие каких-либо иных показаний для обследования, кроме желания гражданина, не обязательно.

На ВИЧ обследуются в обязательном порядке доноры и реципиенты крови и других биологических жидкостей и тканей. Цель обследования в данном случае - предотвратить передачу ВИЧ в медицинских учреждениях гемотрансфузионным путем.

Кроме того, на ВИЧ в плановом порядке (1 раз в триместр) обследуют беременных с целью профилактики возможной передачи ВИЧ от матери плоду и/или ребенку, и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, а также новорожденных с аномалиями развития, внутриутробными инфекциями.

Проводится также обследование на ВИЧ по клиническим показаниям. Основанием для такого обследования является наличие у пациента востинг-синдрома, СПИД-ассоциированных заболеваний, других затяжных и часто ре-



цидивизирующих вирусных, бактериальных, паразитарных и грибковых инфекций, сепсиса, персистирующей полилимфаденопатии, подострого энцефалита, быстрого прогрессирования слабоумия у ранее здоровых людей; в обязательном порядке обследуются на ВИЧ также пациенты инфекционным мононуклеозом (клиникой мононуклеозоподобного синдрома), т.к. данный синдром может быть проявлением острой фазы ВИЧ-инфекции. Кроме того, обследованию на ВИЧ подлежат пациенты с ЗППП и парентеральными вирусными гепатитами ввиду общности путей передачи данных инфекций и высокой частоты коинфекции и суперинфицирования. Обследованию также подлежат потребители инъекционных наркотиков, состоящие на учете наркологической службы, лица, занимающиеся проституцией, гомосексуалисты, находящиеся в исправительно-трудовых учреждениях, медицинские работники, имевшие контакт с биологическим материалом пациента

После до тестового консультирования пациент должен подписать стандартную форму информированного согласия на обследование.

Лабораторные тесты на наличие ВИЧ-инфекции делятся на скрининговые и подтверждающие. К скрининговым тестам относят твердофазный иммуноферментный анализ и так называемые «быстрые тесты» (экспресс-тесты).

Твердофазный иммуноферментный анализ (тИФА) основан на выявлении в крови обследуемых лиц суммарных антител к антигенам вируса, прежде всего - к гликопротеину gp120. Тест-системы 1 и 2 поколения выявляют только антитела класса G; системы 3 и 4 поколения - также и IgM, причем тИФА 4 поколения позволяет также определять белок p24 (именно антиген, а не антитела к нему), который появляется в крови на ранних этапах репликации вируса (нередко раньше, чем специфические антитела).

При использовании тест-систем 1-го поколения специфические антитела обычно обнаруживаются через 6-12 недель с момента инфицирования. Тест-системы новых поколений (3-4-го) позволяют обнаружить антитела через 3-4 недели после инфицирования. Наиболее ранний срок возможного обнаружения специфических анти-ВИЧ-антител - 2 недели с момента инфицирования.

У 90-95% ВИЧ-инфицированных специфические антитела к ВИЧ появляются в течение 3-х месяцев с момента заражения, у 5-9% - через 6 месяцев, у 0,5-1% - в более поздние сроки.

Быстрые (экспресс)-тесты основаны на детекции суммарных антител к ВИЧ (прежде всего к белку gp120) класса M. Внешне эти тест-системы напоминают популярные тесты на беременность и представляют собой бумажные полоски с двумя рабочими зонами - зоной чтения результата и зоной положительного контроля. На специальный участок тест-полоски, предназначенный для нанесения образца, помещается капля цельной крови либо плазмы крови (при использовании плазмы результаты точнее). Кроме того, в качестве материалов для исследования могут быть использованы слюна и моча.

Через 30 минут оценивают результаты теста. В зоне положительного контроля обязана появиться красная полоска. В зоне чтения результата такая полоска появляется при наличии в крови пациента анти-ВИЧ-антител. При

отсутствии красной полоски в контрольной зоне результаты теста признаются недействительными. Преимущество быстрых тестов (кроме быстроты получения результата) заключается в том, что для их выполнения не нужна лаборатория и обученный персонал, а чувствительность может быть выше, чем у тИФА тест-систем ранних поколений, поскольку данный тест выявляет специфические IgM, которые появляются у ВИЧ-инфицированных раньше, чем IgG. Область применения быстрых тестов ограничена - это прежде всего разного рода ургентные ситуации (при оказании неотложной помощи пациентам, на станциях переливания крови, в роддомах - тестирование рожениц, ранее не обследованных на ВИЧ в плановом порядке).

К подтверждающим тестам относят иммуноблоттинг (вестерн-блот) и качественный ПЦР-анализ. Количественный ПЦР-анализ (так называемая ПЦР в реальном времени, или *real-time PCR*) для подтверждения ВИЧ-инфекции не используется, а применяется для контроля эффективности АРТ.

Иммуноблоттинг (вестерн-блот) является «золотым стандартом» обследования на ВИЧ. Метод основан на электрофоретическом разделении набора синтетических белков ВИЧ (gp160, gp110/120, p68, p55, p52, gp41, p40, p34, p24/25, p18) в полиакриламидном геле с последующим их переносом на нитроцеллюлозную мембрану. Вестерн-блот (как и тИФА) выявляет наличие в крови пациентов специфических анти-ВИЧ-антител, но не суммарных, а к отдельным вирусным белкам.

Особого подхода требует диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Проблема заключается в том, что материнские антитела класса G (в том числе анти-ВИЧ-антитела) свободно проходят через плацентарный барьер и циркулируют в крови ребенка вплоть до 18-месячного возраста. Ввиду этого, даже при отсутствии ВИЧ в организме ребенка тИФА, выполненный с его кровью, окажется положительным. Таким образом, на основании только результатов серологического обследования у ребенка нельзя исключить ВИЧ-инфекцию вплоть до 18-месячного возраста. Таких детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, называют ВИЧ-экспонированными.

Для диагностики ВИЧ-инфекции у экспонированных детей рекомендуется использовать качественный ПЦР-анализ на ДНК или РНК вируса, а также т-ИФА тест-системы 4-го поколения, которые могут определять ранний вирусный белок p24. При комплексном использовании этих методов почти все случаи ВИЧ у детей могут быть выявлены к 6-месячному возрасту. Рекомендуемые сроки ПЦР-обследования: 1) первые 2-5 дней жизни; 2) в возрасте 8-10 недель; 3) в возрасте 4 месяцев.

Количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов у ВИЧ-экспонированных детей определяют однократно через 1,5–3 месяца после родов, затем по клиническим показаниям, определение антител к ВИЧ в крови методом ИФА(ИХА) проводят в 18 месяцев. С высокой степенью вероятности ВИЧ-инфекцию можно исключить, если у ребенка без симптомов ВИЧ-инфекции были отрицательными два или более анализа на ВИЧ (ПЦР на ДНК или РНК вируса, ИФА на p24), проведенные в возрасте 1 месяц или позже, включая по крайней мере

один анализ на ВИЧ в возрасте 4 месяцев и старше. ВИЧ-инфекцию также можно исключить у ребенка 18 месяцев и старше, если у него нет клинических проявлений ВИЧ-инфекции и (при отсутствии первичной гипогаммаглобулинемии) результаты исследований на антитела к ВИЧ методом ИФА или иммуноблоттинга оказались отрицательными.

#### **4.7. Лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией**

Вылечить у пациента ВИЧ-инфекцию невозможно.

Проводимая антиретровирусная терапия преследует следующие цели:

1. Клинические: увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество.

2. Вирусологические: снизить вирусную нагрузку до минимального уровня (предпочтительно до неопределяемого современными методами, т. е. < 20–50 копий/мл) и удерживать ее на этом уровне в течение как можно более длительного времени, с тем чтобы остановить или замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить или отсрочить формирование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

3. Иммунологические: насколько возможно, восстановить функцию иммунной системы, причем как ее количественные показатели (повышение количества CD4+ лимфоцитов до нормального уровня), так и качественные (восстановление адекватного специфического иммунного ответа).

4. Терапевтические: составить комбинированные схемы лечения таким образом, чтобы достичь клинических, вирусологических и иммунологических целей и при этом сохранить возможности использования как можно более широкого спектра антиретровирусных препаратов в дальнейшем, снизить риск побочных эффектов и токсического действия препаратов и облегчить пациенту соблюдение режима лечения.

5. Эпидемиологические: Снизить число случаев передачи ВИЧ.

**Общими принципами лечения ВИЧ-инфицированных являются:**

1. Предупреждение прогрессирования болезни.

2. Сохранение состояния вялотекущей инфекции.

3. Диагностика и лечение оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных новообразований.

4. Первичная профилактика возникновения оппортунистических инфекций при снижении иммунитета до порогового уровня (см. выше).

5. Вторичная профилактика (поддерживающая терапия) оппортунистических инфекций для предупреждения рецидивов болезни.

В основе лечебного эффекта противовирусных препаратов при ВИЧ-инфекции лежит воздействие на механизмы репликации вируса. Идеальное терапевтическое средство должно действовать в нескольких направлениях: предупреждать инфицирование новых клеток организма, разрушать внедрившийся вирус и останавливать его репликацию.

В настоящее время в клинической практике применяются антиретровирусные лекарственные средства 6 групп, в зависимости от механизма действия (таблица 23).

### *1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)*

Старейшая группа антиретровирусных лекарственных средств. Лекарственные средства данной группы являются химическими аналогами нуклеозидов: *тимидина* (зидовудин, фосфазид, ставудин), *аденозина* (диданозин), *цитидина* (зальцитабин, ламивудин) и *гуанидина* (абакавир). В живой клетке НИОТ фосфорилируются, превращаясь в аналоги соответствующих нуклеотидов (аденина, тимина, гуанина и цитозина). Фосфорилированные НИОТ вмешиваются в процесс транскрипции провирусной ДНК с РНК вируса, а также РНК вируса с провирусной ДНК, конкурируя с нормальными нуклеотидами за место в активном центре обратной транскриптазы (ревертазы) ВИЧ.

Таким образом, терапевтическая активность НИОТ реализуется за счет конкурентного ингибирования обратной транскриптазы вируса. Данный вид ингибирования обратим, ввиду чего требуется поддержание постоянной достаточно высокой концентрации НИОТ в клетке. Кроме того, препараты-аналоги одних и тех же нуклеозидов будут конкурировать между собой за место в активном центре ревертазы, взаимно снижая, активность друг друга.

Данные лекарственные средства не проникают через гематоэнцефалический барьер, одинаково эффективны против ВИЧ-1 и ВИЧ-2, оказывают токсическое воздействие на клетку, поскольку блокируют человеческую ДНК-полимеразу (хотя и на два порядка слабее, чем обратную транскриптазу вируса). Хотя к лекарственным средствам из группы НИОТ устойчивость ВИЧ формируется медленнее, чем к лекарственным средствам из других групп, для монотерапии они непригодны.

### *2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)*

Лекарственные средства из данной группы ковалентно связываются с обратной транскриптазой ВИЧ (вне ее активного центра), что приводит к изменению конформации фермента и необратимому подавлению его активности. Таким образом, терапевтический эффект ННИОТ основан на неконкурентном необратимом ингибировании ревертазы вируса. Данная группа лекарственных средств имеет ряд особенностей.

В частности, ее представители неэффективны против ВИЧ-2. Они обладают выраженным супрессивным эффектом по отношению к ВИЧ-1, но должны обязательно использоваться в составе многокомпонентных схем, поскольку при монотерапии к ним очень быстро появляется устойчивость вируса, и эта устойчивость, почти всегда перекрестная.

### *3. Ингибиторы протеазы (ИП)*

Считается, что лекарственные средства данной группы обладают наиболее высокой антиретровирусной активностью. Именно после их введения в клиническую практику стала возможной разработка схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Эти лекарственные средства связываются со специфической протеазой вируса, необратимо ее ингибируя и

тем самым нарушая процесс депротенизации («раздевания») вириона ВИЧ, проникнувшего в клетку. Несмотря на свою эффективность, ИП также не могут быть использованы для монотерапии.

Таблица 23. Классификация антиретровирусных лекарственных средств

Механизм действия	Группы антиретровирусных препаратов	Лекарственные средства
Ингибиторы проникновения	Блокаторы корцепторов CCR5	Маравирок (MVC)
	Ингибиторы слияния	Энфувиртид (T-20)
Ингибиторы обратной транскриптазы	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Зидовудин (ZDV) Ламивудин (3TC) Диданозин (ddI) Ставудин (d4T) Абакавир (ABC) Эмтрицитабин (FTC) Тенофовир (TDF)
	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	Невирапин (NVP) Эфавиренз (EFV) Этравирин (ETV)
Ингибиторы интегразы	Ингибиторы интегразы	Ралтегравир (MK518) Элвитегравир
Ингибиторы протеазы	Ингибиторы протеазы	Лопинавир (LPV) Ритонавир (RTV) Фосампренавир (FOS, FPV) Дарунавир (DRV) Атазанавир (ATZ, ATV) Саквинавир (SQV) Индинавир (IDV) Типранавир (TPV)

#### 4. Ингибиторы слияния, или фузии (ИФ)

Наиболее новая группа антиретровирусных лекарственных средств. (единственный ее представитель энфувиртид одобрен для клинического применения). Действие энфувиртида основывалось на блокаде CD4+ рецепторов клеток-мишеней при обязательном участии корцепторов-хемокинов, что приводит к невозможности фиксации вирионов ВИЧ на клетках-мишенях. Данное лекарственное средство обычно используется в составе многокомпонентных схем при доказанной множественной устойчивости ВИЧ к другим антиретровирусным препаратам у конкретного пациента (т. е. в составе так называемых «salvage schemes» - схем спасения, или терапии отчаяния).

5. *Ингибиторы интегразы* (релтегравир и элвитегравир) блокируют фермент вируса, участвующий во встраивании провирусной ДНК в геном клетки-мишени. Данные лекарственные средства оказывают влияние на один из этапов процесса встраивания провирусной ДНК, а именно перенос цепи ДНК. После переноса из цитоплазмы в клеточное ядро прединтеграционного

комплекса (провирусная ДНК в связи с интегразой) интегразы присоединяется к ДНК клетки, что приводит к необратимому связыванию провирусной ДНК и ДНК инфицированной клетки.

#### 6. Блокаторы корецепторов CCR5

Наряду с рецепторами CD4, для проникновения в клетку-мишень ВИЧ необходимы корецепторы, такие как CCR5 и CXCR4. Эти типы корецепторов можно «антагонистически» блокировать. В связи с этим были созданы группы антагонистов корецепторов CCR5 и CXCR4, отличающиеся типом блокируемых корецепторов. Маравирик стал первым официально зарегистрированным антагонистом CCR5. Среди антагонистов CCR5 в настоящее время создаются «малые молекулы», пригодные для перорального приема, и другие лекарственные средства, в частности моноклональные антитела.

В настоящее время АРТ показана всем ВИЧ-инфицированным и проводится пожизненно, включая детей, подростков и взрослых, беременных и кормящих женщин независимо от клинического статуса или числа клеток CD4. При отсутствии возможности полного обеспечения, АРТ в приоритетном порядке предоставляется следующим категориям лиц:

1. Детям независимо от количества CD4+ лимфоцитов и клинической стадии;
2. Взрослым при количестве CD4+ лимфоцитов менее 500 кл/мкл;
3. Взрослым независимо от количества CD4+ лимфоцитов:
  - при наличии 3 или 4 стадии ВИЧ-инфекции;
  - беременным;
  - представителям ЛЖВ, употребляющим инъекционные наркотики;
  - мужчинам, имеющим секс с мужчинами;
  - работникам коммерческого секса;
  - при наличии инфекции, вызванной вирусом гепатита В, требующей этиотропного лечения (HBsAg-позитивность при уровне аланин-трансаминазы в 2 и более раза выше нормы или HBsAg-позитивность при наличии цирроза печени);
  - лицам, живущим с ВИЧ, в серодискордантных парах;
  - при острой ВИЧ-инфекции;
  - пациентам с заболеваниями, связанными с активностью вируса папилломы человека, с лимфомой Ходжкина, а также при других опухолях, не являющихся ВИЧ-ассоциированными, требующих химиотерапии или лучевой терапии;
  - пациентам с тубулопатиями или гломерулопатиями;
  - пациентам с тяжелыми неврологическими заболеваниями или когнитивными расстройствами, не связанными с ВИЧ.

У пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл АРТ начинают в максимально короткие сроки после исключения активного туберкулеза, токсоплазмоза головного мозга и криптококкового менингита.

При наличии перечисленных оппортунистических инфекций АРВ-ЛС назначают только после начала этиотропного лечения этих инфекций и достижения контроля над ними. У взрослых и детей, живущих с ВИЧ, имеющих активный туберкулез назначение АРТ целесообразно в первые 8 недель противотуберкулезного лечения, а при количестве CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл – в течение первых 2 недель.

Начальная схема терапии должна включать комбинацию не менее чем из 3 препаратов (обычно - 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) либо ингибитор протеазы (ИП) или ингибитор интегразы (ИИ). Возможны и другие сочетания, например 3 НИОТ или НИОТ + ННИОТ + ИП, но эти комбинации не могут быть стартовыми и используются при клинической неэффективности схем первого ряда, либо доказанной устойчивости ВИЧ к препаратам выбора, наличии сопутствующей патологии, непереносимости отдельных лекарственных средств. Проведенные исследования показали, что четырехкомпонентные схемы не имеют преимущества перед трехкомпонентными, в том числе и при сравнении отдаленных результатов лечения, но частота и тяжесть побочных эффектов при одновременном назначении четырех препаратов выше; ввиду этого стандартом де-факто служат именно трехкомпонентные схемы. В настоящее время рассматривается возможность двухкомпонентных схем, включающих НОИТ и ИИ у пациентов с исходной вирусной нагрузкой ниже 500 000 копий/мл и количеством CD4 выше 200 кл/мкл, а также при достижении длительной вирусной супрессии на фоне АРТ.

В соответствии с утвержденными протоколам в настоящее время в Республике Беларусь (2017) предпочтительными схемами терапии являются: тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин+эфавиренц и тенофовир дизопроксил фумарат+ламивудин+эфавиренц.

Согласно последней десятой версии руководства по применению АРТ Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (EACS, 2019) в качестве третьего компонента в схемах лечения пациентов с ВИЧ инфекцией предпочтение отдается ингибиторам интегразы (ИИ) с высоким генетическим барьером (долутеграви́р или биктеграви́р), которые назначаются совместно с двумя базовыми препаратами НИОТ (абакавир (или тенофовир)+ламивудин или тенофовир+эмтрицитабин). До начала АРТ рекомендуется провести анализ на генотипическую резистентность в максимально короткие сроки после постановки диагноза ВИЧ. По-прежнему, в качестве альтернативных схем возможно сочетание указанных выше нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с современными ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (рилпиви́рин или дорави́рин) или ингибиторами протеазы.

Обязательным условием терапии является высокая степень приверженности (adherence) пациента, т. е. строгое соблюдение схем приема лекарственных средств. Совершенствование существующих схем АРТ направлено на создание альтернативных вариантов, отличающихся большей переносимо-

стью, эффективностью и меньшей частотой прерывания лечения по сравнению с используемыми в настоящее время лекарственными средствами.

Установлено, что умеренная приверженность пациента к лечению опаснее низкой, поскольку при приеме 70-90% от назначенной дозы вирусологический эффект терапии минимален, но активно идет селекция резистентных штаммов ВИЧ. При приеме менее 60% от рекомендованной дозы степень супрессии ВИЧ настолько мала, что прием АРТ-препаратов перестает являться фактором эволюционного давления, и селекции устойчивых штаммов вируса не происходит.

На фоне проводимого лечения необходимо регулярно определять уровень вирусной нагрузки (ВН), а также количество CD4+ лимфоцитов в крови пациента, чтобы контролировать эффективность терапии. При неэффективности основных схем и схем второго ряда, при ВН, превышающей 200 копий/мл, требуется определение устойчивости ВИЧ к АРТ-лекарственным средствам. Оптимальный результат лечения - снижение вирусной нагрузки в крови пациента ниже предела определения чувствительными методами (на текущий момент - ниже 20–50 копий РНК/мл).

Модификация терапии при ее неэффективности должна заключаться в замене или подключении не менее двух новых препаратов (вероятность перекрестной устойчивости к которым минимальна).

Во время проведения АРТ пациент должен в плановом порядке осматриваться врачом и проходить лабораторное обследование (с определением количества CD4+ лимфоцитов, вирусной нагрузки в плазме крови, выполнением общего анализа крови, развернутого биохимического анализа крови, анализа крови на маркеры вирусных гепатитов, рентгенографии грудной клетки). Нет ни одного антиретровирусного лекарственного средства, который был бы полностью лишен побочных эффектов.

С учетом высоких доз принимаемых лекарств и пожизненного курса терапии, более или менее выраженные побочные эффекты АРТ наблюдаются практически у всех получающих ее пациентов. В таблице 24 представлен перечень побочных эффектов, приводящих к отказу пациентов от АРТ.

#### **4.8. Профилактика ВИЧ-инфекции**

Специфическая иммунопрофилактика не разработана. В настоящее время с учетом быстрого распространения ВИЧ-инфекции в большинстве регионов земного шара, увеличения количества инфицированных лиц в геометрической прогрессии, а также длительного инкубационного и латентного периодов при данном заболевании, любой пациент независимо от его диагноза (а также клинически здоровый с неизвестным ВИЧ-статусом) должен рассматриваться как потенциально инфицированный ВИЧ.

В этой связи, как в быту, так и в производственных условиях необходимо соблюдать ряд профилактических мер, направленных на прерывание путей передачи ВИЧ-инфекции. Профилактика ВИЧ-инфекции включает



универсальные меры предосторожности, постконтактную профилактику (ПКП) и профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку (ППМР).

Таблица 24. Побочные эффекты АРТ (Е. Г. Щекина, 2003)

Побочные эффекты	
Астения	Нарушения зрения
Головная боль	Эмбриотоксичность
Гипотония	Гиперчувствительность
Нарушение сна	Многоформная эритема
Нарушение внимания	Анемия
Психические нарушения	Нейтропения
Стоматит	Тромбоцитопения
Тошнота, рвота	Нефролитиаз
Сыпь	Гипербилирубинемия
Гепатотоксичность	Гипергликемия
Диарея	Повышение трансаминаз
Панкреатит	Повышение риска ИБС
Периферическая нейропатия	Липодистрофия

Универсальные меры предосторожности позволяют в большинстве случаев предотвратить бытовое инфицирование (например, в семьях, где есть дискордантные пары, т.е. пары, в которых инфицирован только один из половых партнеров). Кроме того, соблюдение данных мер снижает риск инфицирования работников здравоохранения при работе с потенциально инфицированным биологическим материалом, а также при выполнении парентеральных манипуляций у пациентов, ВИЧ-статус которых неизвестен.

Меры предосторожности включают:

Меры индивидуальной профилактики:

1. Использование презервативов при случайных половых контактах (как гомо-, так и гетеросексуальных);
2. Использование одноразовых шприцов для внутривенных инъекций с обязательной их утилизацией после однократного использования;
3. Отказ от парентерального введения наркотических средств;
4. При семейных контактах с ВИЧ-инфицированным - пользоваться отдельной посудой, бритвой, зубной щеткой, другими предметами домашнего обихода, на которые могут попасть инфицированные биологические жидкости больного (кровь, сперма, влагалищные выделения, грудное молоко);
5. Отказ от промискуитета (рискованного сексуального поведения).

Меры общественной профилактики:

1. Использование одноразового медицинского инструментария;
2. Применение надежных методов обеззараживания многократного медицинского инструментария с контролем их эффективности, централизованная стерилизация многократного инструментария;
3. Максимальное сокращение показаний для переливания цельной донорской крови и ее производных (переливание эритроцитарной массы только при тяжелой анемии, криоплазмы - только при выраженных явлениях ДВС-

синдрома и т. д.), во всех остальных случаях, требующих экстренного восполнения ОЦК - использование солевых растворов либо синтетических кровезаменителей;

4. Скрининговый контроль доноров крови на предмет наличия ВИЧ-инфекции путем выявления специфических антител к ВИЧ в тИФА (желательно использование тест-систем 4 поколения); выборочная проверка больших партий крови на наличие РНК ВИЧ методом ПЦР, уничтожение инфицированных партий крови, ведение общереспубликанской базы данных ВИЧ-инфицированных доноров;

5. Проверка на ВИЧ доноров органов для трансплантации;

6. Использование лаборантами и врачами-лаборантами фартуков, нарукавников, перчаток, очков-консервов для профилактики попадания биологических жидкостей больных на кожу и слизистые;

7. Использование процедурными медсестрами фартуков, перчаток, очков при заборе крови на анализ и выполнении любых парентеральных манипуляций (независимо от ВИЧ-статуса больного);

8. Использование врачами-хирургами кольчужных (непрорезаемых) перчаток при производстве оперативных вмешательств;

9. В парикмахерских, татуировочных салонах, косметологических кабинетах - использование одноразового инструментария, надежное обеззараживание многоразового, регулярный контроль санэпидслужбы за правильностью обработки инструментария.

#### *Постконтактная профилактика*

Постконтактная профилактика (ПКП) проводится после профессионального либо бытового контакта с биологическими жидкостями (кровь, сперма, вагинальный секрет, грудное молоко либо любая жидкость, содержащая видимую примесь крови или значительное количество лимфоцитов - например, СМЖ при серозном менингите, плевральный выпот) ВИЧ-инфицированного либо лица, ВИЧ-статус которого неизвестен. Обычно ПКП проводится медработникам после профессионального контакта с ВИЧ-инфицированными пациентами. При этом заражение происходит при травматизации во время выполнения медицинских манипуляций или при загрязнении кожи и слизистых биологическими жидкостями пациента, содержащими кровь.

#### *Показания для проведения ПКП:*

- повреждение кожи острым предметом, загрязненным кровью, жидкостью с видимой примесью крови или другими потенциально заразными биологическими материалами;
- попадание крови, жидкости с примесью крови или другого потенциально заразного биологического материала на слизистые рта, носа, глаз;
- попадание крови, жидкости с видимой примесью крови или других потенциально заразных биологических материалов на поврежденную кожу (например, открытую рану, потертости, обветренные или пораженные дерматитом участки).

*Действия в случае контакта на рабочем месте:*

1. Оказать первую помощь пострадавшему как представлено в таблице 25.

2. Оценить риск инфицирования ВИЧ:

Поражение нетяжелое, риск инфицирования невелик, если имел место укол тонкой иглой, поражение поверхностное, объем инфицированной жидкости небольшой (капля).

Поражение тяжелое, риск инфицирования существенно выше, если произошел укол толстым бором, имело место глубокое проникновение, видимая кровь на игле, игла находилась в артерии или вене, либо произошло попадание большого количества (струи) крови или потенциально инфицированной биологической жидкости на поверхность кожи либо слизистых.

Таблица 25. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006)

Характер контакта	Помощь пострадавшему
Попадание крови на неповрежденную кожу	Немедленно вымыть загрязненный участок. В отсутствие проточной воды обработать гелем или раствором для мытья рук. Нельзя использовать сильно действующие средства: спирт, отбеливающие жидкости, йод, так как они могут вызвать раздражение пораженной поверхности. Использовать слабые дезинфицирующие средства, например 2-4%-ный раствор хлоргексидина глюконата. Нельзя тереть или скрести место контакта. Нельзя накладывать повязку.
Попадание брызг крови в глаза	Сразу промыть глаз водой или физиологическим раствором Сесть, запрокинуть голову и попросить коллегу осторожно лить на глаз воду или физиологический раствор; Чтобы вода и раствор затекали под веки, их время от времени осторожно оттягивают, так как они создают защитный барьер. После того как глаз промыли, контактные линзы снять и обработать как обычно; после этого они совершенно безопасны для дальнейшего использования. Нельзя промывать глаза с мылом или дезинфицирующим раствором
Попадание крови в рот	Немедленно выплюнуть попавшую в рот жидкость. Тщательно прополоскать рот водой или физиологическим раствором и снова выплюнуть. Повторить полоскание несколько раз. Нельзя использовать для промывания мыло или дезинфицирующий раствор.

Пациента, с биологическими жидкостями которого контактировал медицинский работник, также необходимо обследовать на ВИЧ (а также парентеральные гепатиты, сифилис, в тропических странах — и на малярию, так как возможно заболевание контактировавшего с кровью т.н. шизонтной малярией) и оценить его клинический статус. При этом согласия пациента на обследование не требуется.

### 3. При необходимости - провести ПКП.

При глубоком уколе (порезе) 6 часов достаточно для развертывания активной репликации ВИЧ в дендритных клетках в месте проникновения вируса, ввиду чего ПКП необходимо начинать как можно раньше (лучше в первые 2 часа после контакта, при этом риск инфицирования ВИЧ снижается на 68–69%). В течение 24–48 часов с момента контакта происходит миграция инфицированных клеток в лимфатические узлы; с 5-х суток вирус может обнаруживаться в крови. Если с момента возможного заражения прошло более 72 часов, проведение химиопрофилактики нецелесообразно.

Обо всех случаях повреждения или разбрызгивания крови необходимо поставить в известность администрацию и главную медсестру учреждения, которая регистрирует аварийную ситуацию в специальном журнале.

Медработнику, подвергнутому риску инфицирования, необходимо провести экстренную вакцинацию против гепатита В по эпидемическим показаниям. Кроме того, его необходимо обследовать на ВИЧ (методом тИФА) непосредственно после аварии, последующее тестирование должно проводиться через 4–6 недель, 3 месяца и 6 месяцев. При появлении сероконверсии к ВГ тестирование на ВИЧ необходимо продлить до 12 мес. с момента контакта. Для подтверждения положительного результата серологических реакций необходимо использовать ПЦР-анализ либо иммуноблоттинг. Показано наблюдение у врача-инфекциониста в течение 6–12 месяцев.

Если результат немедленного обследования на ВИЧ у пациента — возможного источника инфекции отрицательный, или у пострадавшего работника - положительный, АРВ-профилактику не проводят.

Если результат тестирования на ВИЧ у работника отрицательный, а у пациента - положительный, работнику проводят четырехнедельный курс АРВ-профилактики, во время которого отслеживают возможные побочные эффекты; у работника повторяют тестирование на ВИЧ через 1, 3 и 6 месяцев после контакта.

Если выяснить ВИЧ-статус пациента - потенциального источника инфекции невозможно, его считают ВИЧ-положительным и проводят мероприятия, изложенные выше.

В течение 6 месяцев после контакта пострадавший должен принимать меры для профилактики бытового парентерального инфицирования.

*Профилактика инфицирования после полового контакта с ВИЧ-инфицированным партнером*

Риск заражения при половом контакте:

0,1–3,0% для пассивного партнера при анальном сношении;

0,1–0,2% для женщины при вагинальном сношении;

0,03–0,09% для мужчины при вагинальном сношении.

При низкой вирусной нагрузке у инфицированного партнера риск заражения меньше. Ввиду очень низкого риска передачи ВИЧ после случайного полового контакта АРТ-профилактика не рекомендуется.

Жертвам сексуального насилия профилактика проводится по тем же правилам, что и для медицинских работников.

При выборе схемы профилактической АРТ учитывают, какие препараты ранее получал пациент - источник инфекции, и возможную перекрестную устойчивость к различным препаратам. Предпочтительно для постконтактной профилактики назначать одну из схем АРТ первого ряда, либо с учетом терапии потенциального источника ВИЧ.

Предпочтительная схема профессиональной постконтактной профилактики по версии CDC и EACS (ВОЗ, 2013): тенофовир 600 х 1 раз в сутки+ эмтрицитабин 200 х 1 раз в сутки+ ралтегравир 400 х 2 раза в сутки.

#### *Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку*

Передача ВИЧ-инфекции от матери ребенку может произойти внутриутробно (трансплацентарно), в процессе родов и при кормлении грудью. Соответственно, в ППМР выделяют три составные части - проведение АРВ-профилактики:

1. Во время беременности,
2. При родах,
3. Ребенку, рожденному от ВИЧ-инфицированной матери.

Если инфицированная женщина не кормит грудью, то при условии отсутствия химиопрофилактики риск передачи ВИЧ ребенку составляет 14–32% (из них 30% детей инфицируются во время последнего триместра беременности, и 70% - во время родов). У ВИЧ-инфицированных женщин, кормящих грудью, риск передачи инфекции ребенку составляет 25–48% (из них 20% детей заражаются во время беременности, 40% - во время родов, и 40% - во время кормления грудью).

Целью назначения АРВ-препаратов женщине во время беременности и родов (и ребенку после рождения) является предотвращение заражения ребенка ВИЧ от матери. Считается, что при правильном соблюдении всех мероприятий ППМР риск передачи ВИЧ от матери к ребенку составляет менее 2%.

Рекомендуется профилактику ПМР противовирусными препаратами: начинать как можно раньше, желательно не позднее начала 2-го триместра беременности, у ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью - возраст не более 72 часов (3 суток) жизни при отсутствии вскармливания материнским молоком. При наличии вскармливания материнским молоком (вне зависимости от его продолжительности) - период не более 72 часов (3 суток) с момента последнего вскармливания материнским молоком.

Если беременная с неизвестным ВИЧ-статусом поступает в роддом непосредственно перед родами (или с уже начавшейся родовой деятельностью), порядок действий врача следующий: необходимо как можно скорее провести *дотестовое консультирование*, получить *информированное согласие* на обследование, выполнить *быстрое тестирование* каким-либо из имеющихся наборов экспресс-тестов и повторить его, если результат первого обследования окажется положительным. При положительном результате экспресс-обследования на ВИЧ необходимо провести послетестовое консультирование и получить информированное согласие беременной на проведение АРВ-профилактики в родах и новорожденному. В зависимости от результа-

тов обследования беременной, включающей определение вирусной нагрузки, клинической ситуации, инфекционистом и акушером-гинекологом решается вопрос о выборе схемы противовирусной профилактики и способа родоразрешения.

## 5. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

В настоящее время в медицинских учреждениях различного профиля имеет место распространение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), что наносит значительный ущерб здоровью населения, экономике страны и демографической ситуации. Само определение - инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи – это локальное или системное инфекционное заболевание, возникшее у пациента в медицинском учреждении, которое отсутствовало и не находилось в инкубационном периоде на момент обращения пациента за медицинской помощью, а также любое инфекционное заболевание возникшее у медицинского работника, при выполнении профессиональных обязанностей. Второе название этой группы заболеваний – внутрибольничные инфекции, или ВБИ.

В группу ИСМП относятся только те инфекционные заболевания, которые возникли не ранее чем через двое суток после поступления пациента в стационар или при оказании ему медицинской помощи в амбулаторных условиях, при условии отсутствия их до обращения в медицинское учреждение. ИСМП нужно отличать от оппортунистических заболеваний, которые возникают у пациентов в связи с нарушениями в системе иммунитета.

Таким образом, к ИСМП необходимо относить не только инфекции, возникшие у госпитализированных пациентов на фоне основного заболевания, но и связанные с оказанием всех видов медицинской помощи в амбулаторных, санаторно-оздоровительных учреждениях, при оказании скорой медицинской помощи, медицинской помощи на дому, а также в случаях инфицирования медицинских работников при выполнении профессиональной деятельности.

В последние годы по оценкам Центра контроля заболеваний в США из полутора миллионов заболевших ИСМП в год умирают больше половины. В России этот показатель составляет более тридцати тысяч. В Западной Европе более 4 млн жителей поражаются по крайней мере 1 ИСМП ежегодно (7,1% всего населения Европы), при этом более 37 тысяч жителей Европы ежегодно погибают от причин, связанных с ИСМП. На лечение пациентов с ИСМП затрачивается более 7 млрд евро ежегодно.

Внутрибольничные инфекции имеют существенные особенности, заключающиеся в механизмах и факторах передачи, специфике течения заболевания, роли персонала больницы в поддержании и увеличении количества заболевших пациентов. Помимо этого, пациенты с ИСМП трудно поддаются лечению, т.к. микроорганизмы вызывающие такие заболевания проявляют резистентность к антибактериальным лекарственным средствам.

Спектр возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи охватывает бактерии, вирусы, грибы и простейших. На сегодняшний день установлено более двухсот микробных агентов, которые в состоянии вызвать ИСМП. При этом в настоящее время кроме бактерий, причиной ИСМП могут быть цитомегаловирус, вирусы гепатитов, ротавирус и реже ВИЧ.

Источниками ИСМП являются пациенты, длительно находящиеся в больнице и контаминированные микрофлорой стационара и медицинские работники, ежедневно контактирующие с одними и теми же бактериями. Механизм передачи может быть любой: воздушно-капельный, фекально-оральный, контактный или трансмиссивный. При этом факторами передачи могут быть аппараты для дыхания и кровообращения, инструменты, постельное и нательное белье, кровати, перевязочный и шовный материал, протезы, дренажи и влажные объекты. К последним можно отнести краны и раковины, сливы, очищенная вода, инфузионные растворы, растворы антисептиков, вода в вазах для цветов, конденсат в системе воздухоочистки и др. Посетители стационаров и родственники играют в распространении госпитальных инфекций второстепенную роль.

Конечно, ИСМП значительно чаще диагностируются у ослабленных пациентов. Однако ИСМП могут возникнуть у любого пациента стационара, т.к. как правило, у всех имеют место нарушения в системе иммунитета и тем самым у любого пациента имеет место восприимчивость к инфекции. Группу особого риска составляют недоношенные дети, пожилые люди, пациенты с онкологическими, аутоиммунными, аллергическими заболеваниями, перенесшие операции, проживавшие в экологически неблагоприятных условиях. Указанный контингент пациентов нуждается в повышенном уходе со стороны медицинского персонала.

Исходя из выше изложенного, ИСМП можно классифицировать по разным признакам (таблица 26).

В структуре ИСМП в крупных многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях гнойно-септические инфекции занимают ведущее место, составляя до 75-80% их общего числа. Наиболее часто гнойно-септические инфекции регистрируются у пациентов хирургического профиля, особенно в отделениях неотложной и абдоминальной хирургии, травматологии и урологии. При этом, ряд гнойно-септических инфекций обозначены в международной классификации болезней (МКБ-10), насчитывающий более 80 самостоятельных нозологических форм. Среди возбудителей гнойно-септических инфекций наиболее часто регистрируются *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *A. baumani*, *P. vulgaris*, *S. Pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*.

Для большинства нозологических форм гнойно-септических инфекций ведущими путями передачи в лечебно-профилактических учреждениях остаются аэрозольный и контактный. Главными факторами риска возникновения гнойно-септических инфекций являются формирование госпитальных штаммов, нарастающее число носителей штаммов резидентного типа среди сотрудников учреждения, увеличение обсемененности воздуха, окружающих предметов и рук персонала, диагностические и лечебные манипуляции, несоблюдение правил размещения больных и ухода за ними.

Вторую большую группу ИСМП составляют кишечные инфекции, до 7-12%. Среди возбудителей кишечных инфекций лидирующее место принадлежит сальмонеллам и ротавирусу. Чаще всего ИСМП, обусловленные дан-



ной группой возбудителей, диагностируются у ослабленных пациентов хирургических и реанимационных отделений или имеющих тяжелую соматическую патологию. В ряде случаев значительные внутригоспитальные вспышки вызывает вариант *II R S. typhimurium*, проявляющий высокую антибиотикорезистентность и устойчивость к дезинфектантам. Ведущие механизмы передачи возбудителей кишечных инфекций в лечебно-профилактических учреждениях - контактно-бытовой и воздушно-пылевой как разновидность аэрогенного.

Таблица 26. Классификация ИСМП

Признак	Вариант
По пути передачи	Аэрозольные, алиментарные, контактно-бытовые, инструментальные, посттрансплантационные, заражение гемоконтактные
По течению	Острые, подострые, хронические формы
По степени тяжести	Тяжелые, среднетяжелые, легкие формы
По степени распространенности	<i>Генерализованная форма</i> : бактериемия, септицемия, септикопиемия, бактериальный шок <i>Локализованная форма</i>
По зоне поражения	Инфекции органов дыхания Стоматологические формы Инфекции органов пищеварения Инфекции половой и мочевыводящей системы Инфекции опорно-двигательного аппарата Инфекции нервной системы Инфекции сердечно-сосудистой системы

Значимую роль в ИСМП занимают гемоконтактные гепатиты В, D, С, до 6-7% в общей структуре. Более подвержены данным заболеваниям пациенты, которым проводятся обширные хирургические вмешательства с проведением кровезаместительной терапии, программный гемодиализ. Особую группу риска составляет медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений, выполняющий хирургические манипуляции или работающий с кровью. Такие сотрудники могут составлять и поддерживать резервуары хронических вирусных гепатитов.

До 5-6% общей заболеваемости ИСМП составляют грипп и другие ОРИ, дифтерия, туберкулез и др.

Работа любого лечебного учреждения направлена на профилактику ИСМП, снижение уровня заболеваемости. К сожалению все меры профилактики не позволяют достигать большой эффективности, из-за целого ряда причин, но главной остается полирезистентность больничной флоры. За счет нерационального применения антибактериальных лекарственных средств, бактерии приобретают резистентность и даже полирезистентность к антибиотикам. При этом формируются штаммы бактерий проявляющие резистентность и к дезинфицирующим средствам.

Для сдерживания нарастания уровня резистентности бактерий к антибиотикам необходимо придерживаться принципам Флеминга (таблица 27).

Применение принципов Флеминга позволяет:

- ограничить использование антибиотиков, всегда проводить исследования чувствительности флоры к лекарственным средствам, назначать антибиотики с узким, направленным спектром действия;
- уменьшить количество местно используемых антибиотиков и препаратов, назначаемых в профилактических целях, отменять антибактериальные лекарственные средства сразу, а не постепенно, а также корректировать дозу, основываясь на исследованиях посевов биологических жидкостей пациента раз в семь дней;
- более рационально использовать лекарственные средства.

Таблица 27

Принципы назначения антибактериальных лекарственных средств

Принцип	Мероприятие
1 принцип	Назначать противомикробные лекарственные средства, только если возбудитель инфекции к ним чувствителен
2 принцип	Нужно обеспечить эффективную концентрацию антибактериального лекарственного средства в очаге поражения
3 принцип	Необходимо назначать антибиотики в такой дозе и вводить их таким образом, чтобы сократить до минимума негативные эффекты

Для профилактики ИСМП применяют стандартные и специальные меры. К стандартным мерам относятся повседневные мероприятия, направленные на снижение риска распространения ИСМП среди пациентов и сотрудников лечебно-профилактического учреждения. Специальные меры применяют в ситуациях, когда реализации стандартных мер недостаточно. Стандартные меры включают, прежде всего, правильную обработку рук, применение средств индивидуальной защиты медицинским персоналом, надлежащую дезинфекцию, обращение, хранение и утилизацию острых инструментов.

В каждом лечебно-профилактическом учреждении проводится эпидемиологический надзор за ИСМП, включающий слежение за эпидемическим процессом и его детерминантами, осуществление эпидемиологической диагностики для принятия управленческих решений по предупреждению возникновения и распространения ИСМП. В конечном итоге эпидемиологический надзор необходим для получения информации с целью разработки и усовершенствования стратегии и тактики, планирования, реализации и корректировки деятельности по профилактике ИСМП. Проводится активное выявление, учет и регистрация ИСМП, установление факторов риска возникновения ИСМП у конкретных категорий пациентов, выявление ведущих причин и факторов, способствующих возникновению и распространению ИСМП, анализ заболеваемости медицинского персонала ИСМП. Важной составляющей эпидемиологического надзора является микробиологический мониторинг за возбудителями ИСМП, определение спектра устойчивости микроорганизмов к антимикробным средствам (антибиотикам, антисептикам,

дезинфектантам) с целью разработки рациональной стратегии и тактики их применения.

В конечном итоге проводится эпидемиологическая оценка лечебно-диагностического процесса, гигиеническая оценка больничной среды, условий пребывания пациентов и медицинских работников, оценка эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

С целью профилактики ИСМП в каждом лечебно-профилактическом учреждении предпринимаются все возможные меры по вакцинации сотрудников, причем проводится комплексная программа профессиональной вакцинации.

## 6. Инфекционные заболевания дыхательной системы

В практике врача поражение дыхательных путей обуславливает три синдрома: катаральный синдром, тонзиллярный синдром и синдром острой пневмонии.

### 6.1. Острый катаральный синдром

Катаральный синдром появляется в основном при вирусных и бактериальных инфекциях. Катаральный синдром может развиваться под действием аллергизирующих (при вазомоторном рините, сенной лихорадке) и раздражающих веществ (например хлора).

Клинически катаральный синдром характеризуется диффузным катаром верхних дыхательных путей и проявляется ринитом, ларингитом, фарингитом, трахеитом, как правило, сочетается с повышением температуры и развитием общеинтоксикационного синдрома.

При катаральном синдроме имеет место воспаление слизистых оболочек дыхательных путей и образование обильного экссудата различного характера, при этом патологический процесс вне зависимости от этиологии (вирусы, бактерии, раздражающие вещества) последовательно проходит следующие фазы:

**Фаза альтерации** - некроз слоев эпителия;

**Фаза транссудации** - просачивание плазмы с образованием серозного или серозно-геморрагического выпота;

**Фаза лейкоцитарной инфильтрации** - превращение экссудата в гной;

**Фаза увеличения секреции муцина** - возникновение вязкой слизи;

**Фаза восстановления эпителиальных клеток** – восстановление целостности эпителиального пласта под покровом слизи.

При рините у пациентов появляется различного рода отделяемое из носа (слизистое, слизисто-гнойное, кровянистое), чихание со слизью из носа и нарушение носового дыхания. Как правило, слизистая оболочка носа набухшая, гиперемирована, в ряде случаев покрыта корочками.

При развитии ларингита у пациентов изменяется тембр голоса. Возникает охриплость голоса, он становится трудно различимым, в тяжелых случаях возможно развитие полной афонии. У детей возможно появление лающего кашля, острый стеноз гортани. При ларингоскопии наблюдается разлитая гиперемия слизистой оболочки гортани, гиперемия и инфильтрация голосовых складок, недосмыкание голосовых складок при фонации, наличие вязкой слизи в гортани.

В случаях развития фарингита пациенты отмечают першение в горле, затруднение при глотании, при этом слизистая оболочка глотки утолщена и гиперемирована, имеет место слизистое или слизисто-гнойное отделяемое на задней стенке глотки. Как правило, диагностируется гиперемия и зернистость

мягкого неба, увеличение лимфоидных фолликулов на задней стенке глотки, гиперемия и отечность боковых складок глотки.

При развитии трахеита пациенты отмечают боль, саднение, царапанье за грудиной. Появляется сухой или с отделением мокроты кашель разной интенсивности. При аускультации пациентов с трахеитом определяется жесткое дыхание, единичные жужжащие хрипы, быстро исчезающие после отхождения мокроты.

Стратегию лечения пациентов с катаральным синдромом необходимо определять в соответствии с механизмами патогенеза, этиологией и клиническими проявлениями заболевания.

## **6.2. Острый тонзиллярный синдром**

Несмотря на то, что термин "ангина" (от латинского *ango* - сжимать, душить) не является точным (острое воспаление миндалин крайне редко сопровождается удушьем), он широко распространен среди медицинских работников, населения, может употребляться на равных правах с более правильным термином - "острый тонзиллит".

Тонзиллярный синдром может быть связан как с бактериальной, так и с вирусной этиологией. Чаще всего среди бактериальных агентов острого тонзиллита обнаруживается бета-гемолитический стрептококк. В клеточную стенку  $\beta$ -гемолитического стрептококка входит липотейхоевая кислота, с помощью которой возбудитель может фиксироваться на лимфоидных образованиях ротоглотки. Благодаря наличию таких факторов вирулентности, как фимбриальный белок (или белок М), капсула, фермент С5а-пептидаза происходит защита микроорганизма от системы иммунитета и его размножение. При этом стрептококки выделяют такие ферменты агрессии и инвазии, как стрептокиназа (способна активировать пламиноген, в результате этого образуется плазмин), гиалуронидаза (разрушает соединительную ткань лимфоидных фолликулов и способствует дальнейшей инвазии микроорганизмов). При распространении стрептококков и их компонентов по лимфатическим капиллярам в лимфатические узлы возникает явление регионарного лимфаденита. В случае выраженной несостоятельности системы иммунитета возбудитель может проникать в паратонзиллярную клетчатку с развитием паратонзиллита, паратонзиллярного абсцесса. Нередко возникает поражение сердца (благодаря действию стрептолизина О) и почек (в связи с оседанием циркулирующих иммунных комплексов антиген-антитело на базальной мембране почечных клубочков).

Реже причиной тонзиллитов являются стрептококки группы С и G, стафилококки, *A.haemolyticum*, *N.gonorrhea*, *C.diphtheriae*, *S.pallidum*, анаэробы. Отдельное место занимает ангина Симановского - Плаута - Венсана, вызываемая спирохетой полости рта в сочетании с веретенообразной бактерией. Среди вирусов чаще всего ангину вызывают аденовирусы (1-9 типы), энтеровирусы Коксаки, вирус Эпштейн-Барра.

Источником инфекции являются больные ангиной люди и носители микробов. Механизм передачи - аэрозольный, реализующийся, как правило, воздушно-капельным путем. Меньшее значение имеет реализация контактно-бытового и алиментарного путей передачи (через предметы обихода, пищу).

Выделяют первичные и вторичные острые тонзиллиты. Острые первичные тонзиллиты представляют собой островоспалительные заболевания, в клинической картине которых ведущим звеном являются симптомы поражения миндалин при отсутствии каких-либо сопутствующих инфекционных заболеваний. Такие тонзиллиты в зависимости от морфологических изменений могут иметь различные клинические формы, обозначаемые как катаральная, лакунарная, фолликулярная, язвенно-пленчатая ангины.

Острые вторичные тонзиллиты также представляют собой поражения миндалин, но возникают при острых инфекционных заболеваниях с преимущественным поражением других органов и систем (главным образом при дифтерии, скарлатине, туляремии, брюшном тифе, инфекционном мононуклеозе) и заболеваниях системы крови (агранулоцитоз, алиментарно-токсическая алейкия, лейкоз).

В основе диагностики и выделения тонзиллярного синдрома лежат 3 клинических признака: боли в горле, увеличение и воспалительные изменения небных миндалин, устанавливаемые при осмотре ротоглотки, и воспалительная реакция со стороны регионарных (тонзиллярных) лимфатических узлов. Все 3 признака могут достигать разной степени выраженности. Важно оценить наличие и характер наложений на миндалины, налеты, отечность слизистых, окружающий зев.

Тонзиллярный лимфаденит характеризуется увеличением регионарных переднешейных узлов. Наиболее типичен так называемый углочелюстной лимфаденит, соответствующий увеличению верхних переднешейных желез. Данный признак оценивают путем глубокой точечной пальпации на уровне углов нижней челюсти слева и справа. Железы мелкие, мягкой консистенции, болезненные. Боли в горле с затруднением глотания, признаки острого тонзиллита по данным визуальной картины слизистых, окружающих зев и верхне-переднешейный регионарный тонзиллярный лимфаденит в своей совокупности и позволяют диагностировать тонзиллярный синдром.

Необходимо обратить внимание, что при инфекционных болезнях местные воспалительные изменения в тонзиллах большей частью симметричны, двухсторонни и, как правило, сочетаются с признаками генерализованного инфекционного процесса.

Как правило, пациенты с катаральной, лакунарной или фолликулярной ангиной лечатся на дому, при тяжелом течении - в условиях инфекционного стационара. Пациенты с острыми первичными тонзиллитами не нуждаются в специальной диете. Целесообразно рекомендовать ограничение пищевых продуктов, оказывающих раздражающее действие на слизистую ротоглотки. С целью дезинтоксикации необходимо употреблять достаточное количество жидкости в виде чая, фруктовых отваров, киселей, минеральной воды и др.

Учитывая возможную вирусную этиологию тонзиллита, назначение антибактериальной терапии не всегда является обязательным. Антибактериальная терапия должна назначаться при наличии гнойных налетов на миндалинах, сопровождающихся симптомами интоксикации, лихорадкой. В остальных случаях с большей вероятностью можно предполагать вирусную этиологию заболевания, что соответственно требует проведения противовирусной или симптоматической терапии.

Пациентам из группы высокого риска по развитию бактериальных осложнений показано назначение антибиотиков местного действия.

В связи с основной ролью стрептококков в развитии острых первичных тонзиллитов препаратами выбора при лечении пациентов являются пенициллины, к которым сохраняется высокая чувствительность данных возбудителей. Предпочтение отдается феноксиметилпенициллину, узкий спектр его активности позволяет уменьшить губительное воздействие на нормальную микрофлору. Помимо этого, препарат в большинстве случаев оказывает хороший клинический эффект и хорошо переносится пациентами.

Феноксиметилпенициллин назначается по 0,5 г 4 раза в сутки *per os* (детям 30-40 мг/кг в сутки) или бензилпенициллин по 500 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно (детям по 50 000 ЕД/кг в сутки). Курс лечения должен составлять не менее 10 дней. Проведение десятидневного срока лечения пенициллинами необходимо для профилактики осложнений, таких, как паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, гломерулонефрит, ревматизм и др. В ряде случаев, при нарушении режима приема лекарственного средства, наличии ревматизма в анамнезе у пациента или ближайших родственников, неблагоприятных социально-бытовых условиях по окончании курсового лечения однократно внутримышечно вводят дюранные формы пенициллина: бициллин-3 - 1,2 млн МЕ или бициллин-5 - 1,5 млн МЕ.

Альтернативными лекарственными средствами являются пероральные аминопенициллины и цефалоспорины I поколения (таблица 28). Принципиально важным является назначение амоксициллина, а не ампициллина, т.к. при пероральном применении последнего невозможно достичь достаточных концентраций в крови.

Следует учитывать, что, несмотря на высокий уровень чувствительности *S.pyogenes* к бета-лактамам лекарственным средствам, иногда наблюдается отсутствие клинического эффекта при их использовании. Это может быть связано с наличием в тканях миндалин ко-патогенной микрофлоры, продуцирующей бета-лактамазы, разрушающие природные и аминопенициллины. Помимо этого в ряде случаев отсутствие эффекта определяется толерантностью *S.pyogenes* к пенициллинам, при которой лекарственное средство оказывает только ингибирующее действие, а к его бактерицидному эффекту микроорганизм проявляет устойчивость. Предполагается также, что определенную роль в неудачах лечения пациентов со стрептококковыми фарингитами бета-лактамами играет внутриклеточная локализация микроорганизмов, поскольку эти антибиотики не способны эффективно проникать внутрь клеток макроорганизма.

Таблица 28. Применение пероральных цефалоспоринов и амоксициллина в лечении пациентов с острыми первичными тонзиллитами

Препарат	Суточная доза, кратность введения для взрослых	Суточная доза для детей
Цефалексин	0,5 г в 4 приема	25-45 мг/кг в день в 2-3 приема независимо от приема пищи, запивать большим количеством воды
Амоксициллин	0,5 г в 3 приема	40-90 мг/кг в день в 3 приема независимо от приема пищи
Амоксициллин/клавуланат	0,5 в 3 приема	50 мг/кг в день в 3 приема во время еды

С целью определения эффективности бета-лактамов антибиотиков в лечении пациентов с тонзиллитами целесообразно перед началом терапии провести исследование ротовой жидкости (слюны) на бета-лактамазную активность. С этой целью можно использовать тест-систему «Биолактам», что позволит в течении одного часа решить вопрос о возможности применения бета-лактамов антибиотиков.

Отсутствие эффекта от лечения у пациентов с тонзиллитами может быть связано с нарушением схем терапии (прием препарата сразу после еды, уменьшение суточной дозы и т.п.). В подобных ситуациях, как указано выше, показано однократное введение бензатинбензилпенициллина. В остальных случаях рекомендуется повторный курс лечения одним из альтернативных лекарственных средств, к которым относятся макролиды и линкозамиды (таблица 29). Эти лекарственные средства назначаются пациентам, имеющим аллергию на антибиотики группы пенициллинов или другие бета-лактамы антибиотиков, а также при установлении высокой бета-лактамазной активности ротовой жидкости.

Однако следует учитывать, что в последние годы увеличился удельный вес стрептококков, проявляющих резистентность к макролидам и линкозамидам. Резистентность стрептококков к макролидам определяется двумя механизмами: а) активным выведением антибиотиков из микробной клетки и б) метилированием участка связывания антибиотиков с рибосомами. В первом случае наблюдаются устойчивость только к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, mideкамицин) и линкозамидам при этом сохраняется. Во втором случае характерна полная перекрестная резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограминам. В связи с этим широкое применение макролидов для лечения тонзиллофарингита не оправдано т.к. может способствовать росту устойчивости к этим антибиотикам не только среди стрептококков, но и среди других микроорганизмов, вызывающих инфекции респираторного тракта.

Также как и при применении бета-лактамов антибиотиков для эрадикации бета-гемолитического стрептококка антибактериальная терапия мак-



ролидами должна продолжаться не менее 10-дней, исключение составляет азитромицин, который применяется в течение 5 дней.

Таблица 29. Применение пероральных макролидов в лечении пациентов с острыми первичными тонзиллитами

Препарат	Суточная доза, кратность введения для взрослых	Суточная доза для детей
Эритромицин	0,25-0,5 в 4 приема	40 мг/кг в день в 3-4 приема, за 1 час до еды
Азитромицин	0,5 в 1 прием	10 мг/кг в день в 1 прием, 5 дней за 1 час до еды
Кларитромицин	0,5 в 2 приема	15 мг/кг в день в 2 приема, независимо от еды

Неоправданно назначение пациентам с острыми первичными тонзиллитами таких лекарственных средств, как тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол. Их применение часто не позволяет достичь клинического эффекта и обеспечить эрадикацию бета-гемолитического стрептококка.

Достаточно часто у детей приходится сталкиваться с ситуацией, когда в течение нескольких месяцев наблюдаются множественные эпизоды острого тонзиллита с выделением *S.pyogenes* из зева. При лечении такого рецидивирующего стрептококкового тонзиллита предпочтение отдается ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином II поколения и линкозамидам.

Большое значение в профилактике уделяется своевременной изоляции пациентов с тонзиллитами. Лицам, болеющим тонзиллитами ежегодно (по несколько раз в год) проводят тонзиллэктомию. При эпидемической заболеваемости стрептококковой ангиной проводится бициллинопрофилактика всем членам коллектива. Специфическая профилактика не разработана.

### 6.3. Острые респираторные вирусные инфекции

Термин острые респираторные инфекции (ОРИ) включает как ОРВИ, так и болезни, обусловленные бактериями. В первом случае пациенту чаще всего ставится диагноз ОРВИ, во втором ОРИ.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа заболеваний, в которую входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, а также реовирусная и др. инфекции, характеризующиеся коротким инкубационным периодом, непродолжительной лихорадкой и интоксикацией, поражением различных отделов респираторного тракта. Острые респираторные вирусные инфекции являются самыми массовыми заболеваниями. Они составляют около 90% всей инфекционной патологии и остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем.

Значение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций для здравоохранения всех стран чрезвычайно велико. Наибольшее относительное число потерянных трудодней приходится на грипп и ОРВИ. Заболе-

ваемость населения подобными заболеваниями становится особенно показательной, если принять во внимание, что средняя продолжительность заболевания гриппом равна 5,8 дня. Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А и В, вызывающие ежегодные эпидемии, экономический ущерб от которых исчисляется миллиардами долларов.

Диагностика острых респираторных вирусных инфекций в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднений. При этом постановка дифференциального диагноза, с указанием конкретного вируса-возбудителя, нередко возможна только после проведения лабораторных исследований, ведь клинические проявления заболеваний в большинстве своем сходны. Кроме того, иногда симптомы заболевания слабо выражены, смазаны и даже отсутствуют. В таких ситуациях лабораторная диагностика играет решающую роль. При проведении дифференциальной диагностики при ОРВИ можно применять такие методы исследования, как иммунофлюоресцентный метод, иммунохроматографический, иммуно-ферментный анализ, ПЦР. Эти методы позволяют обнаружить в сыворотке крови антитела к определенному вирусу, специфические белки капсида вирусной частицы или же нуклеиновую кислоту вируса.

При ОРВИ чаще всего имеют место следующие изменения в клиническом анализе крови:

1. Количество лейкоцитов пониженное, особенно при гриппе;
2. Число нейтрофилов также снижается;
3. Количество эритроцитов при ОРВИ остается на нормальном уровне;
4. Наблюдается относительный лимфоцитоз;
5. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) обычно нормальная (при микоплазменной пневмонии - увеличенная).

Несмотря на то, что различные вирусы вызывают развитие сходных симптомов при ОРВИ, существуют особенности, присущие только определенному типу вирусу (таблица 30).

Как и для любых инфекционных заболеваний для ОРВИ характерно развитие осложнений. Из осложнений гриппа наиболее тяжелым является инфекционно-токсический шок. Тропность вируса к эндотелию сосудов способствует увеличению проницаемости сосудистой стенки и расстройствам микроциркуляции, наблюдаемым при тяжелых формах гриппа. Развивающаяся тканевая гипоксия и гипоксемия, служат причиной отека (или отека-набухания) головного мозга, острой сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких, острой почечной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Эти синдромы могут возникать изолированно или в сочетании друг с другом. При острой сердечно-сосудистой недостаточности наблюдаются бледность и цианоз кожных покровов, тахикардия, падение артериального давления. Следует иметь в виду, что у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, падение артериального давления не достигает сразу критического уровня и снижение его до нормальных величин должно быть расценено как тревожный сигнал. При

начинающемся отеке легких пациенты жалуются на затрудненное дыхание, принимают вынужденное положение. Грозный прогностический признак – пенистая мокрота с прожилками крови. У таких пациентов аускультативно определяются крупнопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, укорочение перкуторного звука.

Таблица 30. Дифференциальная диагностика ОРВИ

Заболевание	Инкубационный период	Основные симптомы	Тяжесть течения	Характерные особенности
1	2	3	4	5
<b>Грипп</b>	0-4 суток	Лихорадка 38,5–40°C и более Лихорадочный период от одного до восьми дней. Озноб, резкая головная боль с преимущественной локализацией в лобной и височных областях, ломота в мышцах, в конечностях, в пояснице, боль при движении глазными яблоками, светобоязнь, резкая слабость, адинамия. Гиперемия, конъюнктивит и склерит; слизистые оболочки мягкого и твердого неба, глотки гиперемированы с синюшным оттенком.	Средняя и тяжелая	Катаральный синдром при гриппе проявляется в виде фарингита, ринита, ларингита, но особенно характерен трахеит. Пациентов беспокоит чувство сухости, першения в горле, боли за грудиной, сухой упорный кашель, сменяющийся кашлем с мокротой. Нередко развивается бронхоспазм, в ответ, на который возникают ателектазированные участки легочной ткани, нарушение гемодинамики, в последующем способствующие развитию пневмонии.
<b>Парагрипп</b>	2-7 суток	Заболевание чаще начинается постепенно, с умеренной интоксикации, субфебрильной температуры, после чего развивается катаральный синдром, являющийся ведущим при парагриппе. Типичным является возникновение ларингита, что сопровождается сухим "лающим" кашлем, осиплым голосом, нередко афонией. Кашель сохраняется длительное время, иногда до 12–21-го дня болезни. При осмотре обнаруживают гиперемию зева, мягкого неба, задней стенки глотки.	Легкая, средняя, тяжелая	Довольно часто парагриппозный ларингит протекает без лихорадки и начинается осиплостью голоса или афонией. У детей парагрипп осложняется крупом. В этих случаях болезнь начинается остро с высокой температуры, грубого кашля, осиплости голоса. Стеноз гортани развивается внезапно, чаще ночью, и продолжается несколько часов.

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5
<b>Аденовирусная инфекция</b>	4-6 суток, возможен до 14 суток	Острое начало с повышением температуры тела, появлением симптомов интоксикации, которые обычно выражены умеренно. С первого дня болезни выраженный катар верхних дыхательных путей с преобладанием экссудативного характера воспаления слизистых оболочек. Характерным является ринит с обильными серозными или слизистыми выделениями, отечность слизистой оболочки полости рта и зева с нерезко выраженной гиперемией, нередко с проявлением цианоза. Гиперемия зева бывает умеренной, с инъекцией сосудов и отечностью передних и задних дужек. Отмечаются гиперемия, отек задней стенки глотки, отчетливо видны гипертрофированные фолликулы, иногда с белесоватыми налетами. Кашель является практически постоянным симптомом при аденовирусной инфекции. При этом в начале заболевания наблюдается сухой кашель в течение 3-4 дней, затем кашель становится влажным, часто с приступами, напоминая коклюшеподобный. Для детей первого месяца жизни довольно частым симптомом в остром периоде аденовирусной инфекции является диарея, наблюдающаяся у 7-50% пациентов. При фарингоконъюнктивальной лихорадке, на фоне повышенной, чаще субфебрильной, температуры развивается, как правило, односторонний катаральный конъюнктивит, увеличиваются регионарные лимфоузлы.	Легкая, средняя, тяжелая	Независимо от остроты начального синдрома, характерно медленное развитие заболевания с последовательным включением новых симптомов болезни. Лихорадка длится 8-14 дней, иногда принимает волнообразный характер. Преобладание местных симптомов болезни над общими. В первые дни заболевания старшие дети иногда жалуются на боли в животе - в эпигастриальной или параумбиликальной области, на небольшую болезненность при глубокой пальпации, что объясняется лимфаденопатией мезентериальной группы лимфоузлов. Иногда фиксируются и безлихорадочные, почти бессимптомные формы заболевания. Отличительными признаками ринитов и ринофаринготонзиллитов служат лимфаденопатия, длительная лихорадка, иногда увеличение печени и селезенки, изредка кратковременная полморфная сыпь. Миндалины вовлекаются в процесс чаще, чем при других респираторных инфекциях. Появление ложного крупа со стенозом гортани при аденовирусной инфекции проявляется гораздо реже в отличие от крупа парагриппозной этиологии.

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5
		В последующем процесс может переходить на второй глаз. Конъюнктивы век резко гиперемированы, отечны, со скудным отделяемым. Иногда видны гиперплазированные фолликулы, нежная или более плотная желтоватая пленка, наблюдаются инъекция сосудов склер, припухание век, сужение свидетельствует о развитии фолликулярного или пленчатого конъюнктивита. Конъюнктивит продолжается до 6–12 дней. При затяжном течении в подростковом периоде у отдельных детей на конъюнктиве век (чаще одного глаза) появляется пленчатый налет с дальнейшим уплотнением белого или желтоватого цвета, с очень медленным рассасыванием. Более редкой формой аденовирусной инфекции является эпидемический аденовирусный кератоконъюнктивит, вызываемый серологическим типом 8.		Ложный круп обычно протекает легче, быстрее устраняется под влиянием обычных отвлекающих и тепловых процедур; повторные приступы затруднения дыхания возникают редко и бывают более легкими. Примерно у 3-4% детей отмечается астматический синдром с характерной экспираторной одышкой, несколько шумным дыханием, частым мучительным кашлем. Обильные хрипы наблюдаются у детей, с перенесенными ранее катаром дыхательных путей или пневмониями. Рентгенологическое исследование легких выявляет повышенную прозрачность легочных полей, у отдельных детей горизонтальное стояние ребер, уплощение куполов диафрагмы и на этом фоне усиление легочного рисунка в виде лимфоаденопатии у легочных корней, иногда отек клетчатки средостения.
<b>РС-инфекция</b>	3-6 суток	Лихорадка непостоянная, температура тела может оставаться нормальной или повышаться до субфебрильной, а при остром начале болезни – и до фебрильной. У маленьких детей на высоте лихорадки могут быть судороги, потеря сознания, синдром менингизма.	Легкая, средне-тяжелая, тяжелая	Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. На рентгенограммах обнаруживают усиление легочного рисунка с мелкими линейными и петлистыми тенями на фоне мельчайших кольцевидных образований–

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5
		Катаральные явления разнообразны – небольшая сухость, першение в горле, заложенность носа, рино-рея. Постоянный и ведущий симптом РС-инфекции – сухой кашель, который через 3–5 дней становится влажным и может продолжаться в течение 2–3 недель. Иногда кашель сопровождается болью в области грудной клетки, у маленьких детей приобретает характер астматического. У взрослых появляются учащенное дыхание, чувство удушья. Перкуторно над легкими определяется коробочный тон, аускультативно – жесткое дыхание, обильные сухие и часто влажные хрипы.		осевых проекций уплотненных стенок мелких бронхов. Через 7–10 дней они исчезают. Одной из особенностей является вовлечение в процесс печени. Пациенты жалуются на боли и неприятные ощущения в эпигастрии, правом подреберье, отрыжку. Отмечается увеличение печени, незначительное кратковременное повышение активности АлАТ и уровня билирубина в сыворотке крови. Нередко течение РС-инфекции длительное, вялое, с периодами ухудшения и улучшения самочувствия. Заболевание может иметь хроническое течение по типу бронхита.
<b>Реовирусная инфекция</b>	1-6 суток	Лихорадка преимущественно субфебрильная, реже фебрильная (до 38,5 С), длится обычно 1-3 дня (до 5-7 дней). Пациентов беспокоят слабость, недомогание, ломота во всем теле. Ведущий синдром при данном заболевании – катаральный. Его проявления - насморк, першение в горле, неинтенсивный сухой кашель. Катаральные явления умеренно выражены с первого дня заболевания, преобладает симптоматика назофарингита. При осмотре иногда отмечается инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив (катаральный конъюнктивит), умеренная гиперемия мягкого неба и задней стенки глотки. Из носа – умеренное серозное отделяемое.	Легкая, средне-тяжелая, тяжелая	Начало заболевания острое. Интоксикация у большинства заболевших выражена умеренно. Температура тела может оставаться нормальной. Поражения внутренних органов для данного заболевания не характерны. При анализе клинической картины заболевания можно обратить внимание на одновременность развития кишечной и катаральной симптоматики. Для реовирусной инфекции характерно наличие обычного катара верхних дыхательных путей

Окончание таблицы 30

1	2	3	4	5
		Часто увеличены шейные лимфатические узлы. В легких при аускультации выслушивается жесткое дыхание, иногда – сухие незвучные хрипы. При пальпации живота определяется урчание в илеоцекальной области. У некоторых пациентов наблюдается увеличение размеров печени. Возможно появление полиморфной экзантемы. У части пациентов, преимущественно – детей, имеют место тошнота, рвота и диарея энтеритного характера.		с небольшим нарушением общего состояния ребенка и с присоединением дисфункции кишечника.
<b>Риновирусная инфекция</b>	1-9 суток	Наиболее ранние и характерные симптомы – чихание, чувство саднения, царапания в горле. Вскоре появляется заложенность носа, а уже через несколько часов обильные серозные выделения.	Легкая	Болезнь начинается внезапно с незначительных симптомов интоксикации и ярко выраженного катарального синдрома. Риновирусная инфекция сопровождается чрезвычайно обильными выделениями из носа, пациент постоянно вынужден пользоваться носовым платком, что приводит к мацерации кожи у носовых ходов. Нередко одновременно с ринореей отмечаются сухой кашель, слезотечение, боль в горле, снижаются обоняние, вкус.

Отек мозга чаще развивается у детей и лиц пожилого и старческого возраста и проявляется нарушением сознания, менингизмом.

Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа обусловлена бурным развитием инфекционно-токсического шока II–III степени в первые сутки болезни. Малейшее подозрение на признаки сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких, мозга, геморрагического синдрома являются основанием для немедленной госпитализации.

Тяжесть гриппа связана также с непосредственным поражением легких вирусом. Вирусы гриппа, как правило, поражают преимущественно эпителиальные клетки трахеи. При тяжелой форме заболевания в патологический процесс могут вовлекаться все отделы респираторного тракта и даже альвеолы. Для некоторых штаммов вируса, например, гриппа A(H1N1)pdm09 ха-

рактерна смена рецепторной специфичности, что обеспечивает повышение тропности вируса к нижним отделам респираторного тракта и, как следствие, повышение вероятности развития первичных вирусных пневмоний. Такие штаммы вируса являются сильными индукторами чрезмерного синтеза цитокинов и хемокинов в дендритных клетках, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи и бронхов с нарушением их баланса, что приводит к развитию «цитокинового шторма». При развитии пневмонии, обусловленной вирусом гриппа начальные симптомы болезни типичны для гриппа, однако уже в течение 12-24 часов появляются признаки пневмонии: нарастает одышка, кашель со скудным количеством мокроты и прожилками крови, иногда кровохарканье, цианоз. Аускультативно у пациентов выслушивается крепитация, инспираторные хрипы и иногда сухие свистящие хрипы в нижних долях, впоследствии хрипы распространяются на все отделы легких, дыхание становится ослабленным. Рентгенографически у пациентов с пневмонией, обусловленной вирусом гриппа чаще отмечаются бибазеллярные изменения без чётких очагов уплотнения. В ряде случаев может наблюдаться небольшой плевральный или междолевой выпот. В ряде случаев имеет место рентгенологическая картина различной степени выраженности отека легких, реже респираторного дистресс-синдрома. Рентгенологически при гриппе более характерны изменения, которые раньше расценивались как интерстициальные пневмонии. Однако никаких признаков пневмонии при этих изменениях нет, а имеющаяся симптоматика связана преимущественно с сосудистым полнокровием, периваскулярным отеком. Если не присоединяется бактериальная инфекция, то вышеописанные нарушения купируются в течение 7–10 дней.

Вирусная пневмония может осложняться острой почечной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. К характерным признакам пневмонии, обусловленной вирусом гриппа можно отнести тромбоцитопению, лимфоцитопению, увеличение сывороточных трансаминаз, увеличение уровня креатинин фосфокиназы. В крови определяется лейкоцитоз (до 20 тыс/мл) за счет повышения содержания зрелых нейтрофилов и палочкоядерных форм. В мокроте основными клеточными элементами являются мононуклеары, диссоциация между цитологическим составом мокроты и периферической крови позволяет диагностировать первичную вирусную пневмонию, а не вторичную бактериальную инфекцию.

Наиболее частым осложнением гриппа является бактериальное *воспаление легких*. В клиническом течении пневмонии при гриппе в большинстве случаев не отличаются от внебольничных пневмоний. В тоже время в первые дни уловить начало пневмонии трудно, так как в этот период в клинической картине доминируют симптомы гриппа: сильная головная боль, разбитость, рвота, мучительный кашель, боль за грудиной, осиплость голоса и др. На ранних стадиях заболевания физикальные проявления пневмонии скудны, но о её присоединении может свидетельствовать одышка, цианоз, тахикардия, ознобы, гнойная мокрота с примесью крови, боль в боку при дыхании и кашле. В более поздние сроки (после третьего дня болезни) о возникновении пневмонии свидетельствуют быстрое ухудшение общего состояния на фоне



стихания клинических проявлений гриппа, новая лихорадочная волна (реже парадоксальное снижение температуры тела, не соответствующее тяжелому состоянию пациентов), усиление кашля, появление крови в мокроте, плевральные боли, одышка, цианоз и др. Продолжительность лихорадки при гриппе более 5 суток чаще всего указывает на наличие осложнений. При обширных поражениях лёгких, у пациентов старшей возрастной группы, а также при остром нарушении мозгового кровообращения наблюдается только нарушение сознания или ухудшение общего самочувствия. При этом дополнительно определяются неспецифические симптомы: недомогание, анорексия, ознобы, миалгия, артралгия и головная боль. В ряде случаев нереспираторные симптомы могут доминировать и маскировать диагноз пневмонии. Данные физикального осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации при постгриппозной пневмонии зависят от величины пораженного участка легких, локализации области поражения и стадии воспалительного процесса. С целью своевременной диагностики пневмонии при гриппе необходимо оценивать не только клиническую картину основного заболевания, но и ранние признаки осложнения. При развитии бактериальной пневмонии при гриппе первые респираторные симптомы и признаки вовлечения в процесс паренхимы легких появляются, как правило, на 4-5-е сутки, до этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния пациента. Для данной формы заболевания характерны: продуктивный кашель, гнойная или кровянистая мокрота, ознобы и плевральные боли, признаки выраженной дыхательной недостаточности. Рентгенографически определяются диффузные инфильтративные затемнения, сходные с таковыми при первичной гриппозной пневмонии, или комбинация диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации. Может наблюдаться как лейкоцитоз, так и лейкопения, лейкоциты в периферической крови колеблются от 1 до 30 тыс/мл. При нормальном или повышенном числе лейкоцитов преобладают зрелые и молодые формы. Лейкопения часто сопровождается гранулоцитопенией. В мокроте пациентов с бактериальной пневмонией, являющейся осложнением гриппа присутствуют полинуклеарные лейкоциты, даже при резко выраженной лейкопении в периферической крови. Кроме того, мокрота может содержать большое количество бактерий. Крайне важна объективная оценка тяжести состояния пациента с постгриппозной пневмонией для принятия решения о тактике ведения, его транспортировке, об оптимальном месте лечения (специализированное отделение, отделение интенсивной терапии), для сравнения исходов в зависимости от методов терапии, качества оказания помощи. Для пневмоний с тяжёлым течением, в отличие от более лёгких форм характерно: более постепенное начало заболевания, отсутствие четких признаков уплотнения или крепитации, пациент с трудом откашливает мокроту, окраска по Грамму не выявляет преобладающую флору, на рентгенограмме грудной клетки инфильтративные сливные тени. В таких случаях не представляется возможным уверенно высказаться о бактериальном возбудителе пневмонии, т.е. можно говорить о тяжелой пневмонии неизвестной этиологии.

На основе оценки некоторых клинических и физиологических показателей возможно предсказать риск летального исхода пневмонии при гриппе. У пациентов с пневмонией, имеющих два из трех признаков: мочевины крови  $> 20\text{мг/дл}$ , частота дыхания  $> 30/\text{минуту}$  и диастолическое АД  $< 60\text{ мм рт.ст.}$ , риск летального исхода повышается в 21 раз по сравнению с пациентами без данных признаков. Наличие двух из трех показателей (пульс  $> 90/\text{мин}$ , систолическое артериальное давление  $< 80\text{ мм рт.ст}$  и ЛДГ  $> 260\text{ Ед/л}$ ) повышают риск смерти в 6 раз, по сравнению с пациентами без данных признаков.

Основным методом в диагностике постгриппозной пневмонии является рентгенологический. Рентгенологически очаговые пневмонии определяются как очаги повышенной плотности, паренхиматозные пневмонии проявляются затемнением. При этом на рентгенограммах пневмонические инфильтраты, как правило, имеют гомогенную структуру с наибольшей интенсивностью в наружных отделах. При развитии полисегментарных и долевого инфильтраций в ряде случаев определяется реакция прилежащих оболочек костальной и междолевых плевральных листков. Выраженные рентгенологические признаки бактериальной пневмонии при гриппе выявляются в большинстве случаев на 5-6-й день болезни. В более ранние сроки возможно только усиление легочного рисунка. При развитии паренхиматозной пневмонии при гриппе на рентгенограммах на 5-6 день болезни могут определяться различного размера инфильтрация с размытыми наружными контурами, сочетающиеся с реакцией корня и близлежащей плевры. Чаще подобная рентгенологическая картина наблюдается при пневмококковой пневмонии. При стафилококковой пневмонии в зоне инфильтрации сравнительно быстро появляются очаги распада легочной ткани с образованием полостей. При пневмонии, обусловленной вирусом гриппа в ранние сроки зона воспаления характеризуется усилением легочного рисунка вследствие перибронхиальных интерстициальных уплотнений.

При имеющихся место клинических симптомах пневмонии и отсутствии рентгенологических изменений возможно проведение компьютерной томографии. Компьютерная томография значительно расширяет диагностические возможности, позволяет раньше выявлять начало распада воспалительного инфильтрата. Применение компьютерной томографии необходимо с целью уточнения заинтересованности плевры, распространенности и расположения изменений. При пневмонии, обусловленной вирусом гриппа компьютерная томография легких выявляет наряду с усилением легочного рисунка и экссудат в альвеолярной ткани.

Из других осложнений, встречающихся достаточно часто (2–8%) следует отметить мастоидит бактериальной природы, синуситы, отит. Редко наблюдаются энцефалит, менингит, невриты, миокардиодистрофия. Для гриппозного энцефалита характерны периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, нейроглиальные узелки, дистрофические изменения нервных клеток, множество мелких кровоизлияний. В головном мозге при тяжелой форме гриппа циркуляторные расстройства ведут к острому набуханию его вещества, сопровождающемуся вклиниванием миндалин мозжечка в большое

затылочное отверстие и смертью больных. Кроме того, возможно развитие острого негнойного межлесточного миокардита. Дистрофические изменения клеток интрамуральных ганглиев сердца могут явиться причиной острой сердечной недостаточности. У пациентов с гриппом нередко наблюдается развитие тромбофлебитов и тромбартериитов.

После перенесенного гриппа, в результате снижения иммунологической реактивности, обостряются хронические заболевания – бронхит, тонзиллит, пиелит, туберкулез, ревматизм. Кроме того, вследствие поражения при гриппе эндотелия сосудов ухудшается течение всех сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Поэтому в период и после эпидемии гриппа так часто возникают инфаркты миокарда, инсульты и другие тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

При аденовирусной инфекции также могут развиваться осложнения: отит, пансинусит, ангина, пневмония, развитие которых связано с присоединением вторичной инфекции. Пневмонии как осложненное течение аденовирусной инфекции у большинства детей выявляются с первых дней заболевания, что дает основание предполагать их вирусную природу, не исключая присоединение бактериальной флоры. Наиболее частыми бактериальными возбудителями пневмонии у пациентов с аденовирусной инфекцией являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. У детей до года возможно развитие листериозной пневмонии. Пневмонии развиваются преимущественно у детей в возрасте до одного года. Начало пневмонии у большинства детей – острое, с высокой (38-39°C) температурой, частым кашлем, выраженными катаральными явлениями. Температура у большинства пациентов с пневмонией держится длительно (до 10-15 дней), чаще неправильного типа, с большими колебаниями. У некоторых пациентов, преимущественно в первые месяцы после рождения, в течение всего заболевания может регистрироваться субфебрильная температура тела. Как правило, общее состояние детей в начале заболевания обычно тяжелое: обращает на себя внимание одышка, нередко выраженный цианоз носогубного треугольника, частый короткий кашель. Стето-акустические данные в первые 1—2 дня обычно скудные: над легкими тимпанический оттенок перкуторного звука, жесткое дыхание, у некоторых пациентов выявляется умеренное количество крупно- и среднепузырчатых хрипов. В последующие дни количество хрипов нарастает, появляются влажные мелкие хрипы, усиливается кашель, нарастает цианоз. Разнокалиберные влажные хрипы держатся у некоторых пациентов длительно, до 2-3 недель, иногда и больше. Тяжесть, длительность течения, склонность к рецидивам и обострениям – характерные черты пневмонии при аденовирусной инфекции.

У отдельных детей осложнением аденовирусных пневмоний является вовлечение в процесс плевры. При рентгенологическом обследовании обращает на себя внимание массивность поражения легочной ткани. На фоне выраженного усиления корневого и легочного рисунков, набухания лимфатических узлов легочных корней с отеком окружающей клетчатки (что обычно

наблюдается и при неосложненной аденовирусной инфекции) при возникновении пневмонии обычно появляются полиморфные очаговые тени, чаще в нескольких сегментах легких, нередко с наклоном к слиянию очагов и медленному рассасыванию.

Смерть может наступить от аденовирусно-бактериальной пневмонии, легочных осложнений, обусловленных присоединением бактериальной инфекции, или от распространенных поражений внутренних органов (особенно, головного мозга - энцефалит) при генерализации инфекции.

Осложнениями при парагриппе являются вирусно-бактериальная пневмония, а также отит и поражение придаточных пазух носа.

Осложнения при РС – инфекции наблюдаются редко у взрослых, а у детей развиваются пневмония, иногда отиты. Следует иметь в виду, что РС-инфекция приводит к обострению сопутствующих заболеваний.

Риновирусная инфекция может сопровождаться такими осложнениями, как отит, воспаление придаточных пазух носа, пневмонией.

В настоящее время этиотропная терапия разработана только для лечения пациентов с гриппом. Существует две группы противогриппозных лекарственных средств: блокаторы  $M_2$ -каналов – амантадин, римантадин, и ингибиторы вирусной нейраминидазы – занамивир, озельтамивир. Противовирусные лекарственные средства позволяют значительно снизить заболеваемость и смертность среди населения, они играют важную роль в настоящее время и будут иметь еще большее значение при вспышке или пандемии. В связи с тем, что некоторые противовирусные лекарственные средства обладают активностью против широкого спектра вирусных штаммов, можно заблаговременно создать необходимые запасы лекарств и подготовиться, таким образом, к возможной пандемии. Эти запасы обеспечат необходимую защиту в период, который потребуется для создания соответствующих вакцин при первых волнах пандемии гриппа.

На первом этапе пандемии противовирусные лекарственные средства выполняют две важные функции: лечение заболевших и прекращение или замедление распространения инфекции в результате профилактического применения лицами, которые находились или не находились в контакте с инфицированными. Профилактика до контакта с вирусом имеет большое значение для защиты медицинских работников, которые входят в категорию повышенного риска заболевания.

После применения вакцины противовирусные лекарственные средства не утратят своего значения, т.к. окажутся незаменимыми для лечения лиц, у которых вакцинация окажется неэффективной. Противовирусные лекарственные средства сохраняют свою важную роль и как средства профилактики, т.к. снабжение населения вакцинами в условиях пандемии может оказаться недостаточным.

Следует отметить, что широкое использование для лечения и профилактики ОРВИ таких противовирусных средств, как оксолиновая мазь, теброфен, флореналь и интерферон в виде носовых капель с точки зрения доказательной медицины не имеет достаточных научных оснований, так как их

эффективность не подтверждена результатами контролируемых клинических исследований.

Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных  $M_2$ -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается способность вириона проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А. Медикаментозную терапию желательно назначать в первые два дня болезни, поскольку применение препаратов в более поздние сроки мало эффективно (таблица 31).

Показания к назначению:

1. Лечение гриппа, вызванного вирусом гриппа А;
2. Профилактика гриппа, вызванного вирусом гриппа А. Эффективность - 60–70%.

Блокаторы  $M_2$ -каналов вируса гриппа (амантадин, римантадин) были первым классом противовирусных противогриппозных препаратов, появившимся на фармацевтическом рынке. По сравнению с ингибиторами нейраминидазы блокаторы  $M_2$ -каналов дешевле и имеют более продолжительный срок годности. Однако их применение имеет определенные ограничения: на фоне терапии этими препаратами развивается лекарственная устойчивость, при назначении больным пожилого возраста требуется снижение дозы. Однако более важное значение имеет показанная в нескольких исследованиях резистентность некоторых штаммов вируса гриппа (H1N1, H5N1, H7N9) к блокаторам  $M_2$ -каналов.

Нейраминидаза - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции.

Как занамивир, так и озельтамивир эффективны в лечении и профилактике гриппа, при этом озельтамивир предназначен для приема внутрь, а занамивир - для ингаляционного применения (таблица 31). Ингибиторы нейраминидазы имеют более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ингибиторами  $M_2$ -каналов, в меньшей степени способствуют развитию лекарственной устойчивости и стоят дороже, чем представители класса ингибиторов  $M_2$ -каналов. Однако, основным преимуществом этих лекарственных средств является восприимчивость к ингибиторам нейраминидазы большинства штаммов вируса гриппа, включая высокопатогенные H5N1.

Необходимо подчеркнуть, что в ряде случаев применение занамивира сопровождалось возникновением бронхоспазма и обострением сопутствующих заболеваний дыхательной системы.

В последнее время появились новые лекарственные средства из группы ингибиторов нейроменидазы: перамивир («Рапиваб») для внутривенного введения и ланинамивир («Инавир») для ингаляционного использования. С 2018 года разрешено к применению лекарственное средство - балоксавир марбоксил («Ксофлюза»), который является ингибитором специфического для вируса гриппа фермента - кэп-зависимой эндонуклеазы. Механизм действия балоксавира заключается в подавлении синтеза вирусной мРНК, в результате чего прекращается синтез белков, необходимых для формирования вирусной частицы. Однако обнаружено, что использование балоксавира способствует распространению устойчивых к нему штаммов вируса гриппа из-за возникновения мутаций.

Появление новых лекарственных средств позволит повысить эффективность противовирусной терапии, в том числе и в отношении высокопатогенных штаммов птичьего гриппа (H5N1, H7N9), обладающих резистентностью к озельтамивиру.

Противовирусная терапия наиболее эффективна в ранние сроки заболевания (первые 36-48 ч от начала болезни), хотя при тяжелом, осложненном течении может быть назначена в более поздние сроки.

Противовирусные препараты сочетают с патогенетической терапией.

Особое внимание во время лечения ОРВИ уделяется лихорадке. Следует отметить, что при гриппе и других ОРВИ недопустимо применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и ее производных, что связано с высоким риском развития синдрома Рейе и геморрагических осложнений. Также не рекомендуется применять такие лекарственные средства, как нимесулид и метамизол (аналгин) в силу возможных побочных реакций (нефротоксичность, угнетение кроветворения).

В качестве жаропонижающих ВОЗ рекомендован ацетаминофен (парацетамол). В случаях, когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно может быть использован ибупрофен. Возможно применение комбинированных лекарственных средств, в состав которых входят ацетаминофен, хлорфенирамина малеат и аскорбиновая кислота. Ацетаминофен оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, слабое противовоспалительное действие, в то время как хлорфенирамина малеат препятствует действию одного из медиаторов воспаления – гистамина, снижая проницаемость стенок капилляров, устраняет отечность слизистых оболочек носа, верхних дыхательных путей. Витамин С активно участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, нормализуя проницаемость капилляров и иммунологические реакции, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, улучшает переносимость парацетамола.

Симптоматическая терапия зависит от выраженности тех или иных клинических проявлений гриппа. Одним из основных направлений симптоматической терапии при развитии ринита или синусита является восстановление проходимости соустьев околоносовых пазух. Блокада естественных отверстий околоносовых пазух, возникающее за счет повышенного кровенаполнения слизистой является одним из основных факторов поддерживающих

воспаление в синусах. В следствии этого для успешной ликвидации клинических проявлений ринита и синусита целесообразно использование деконгестантов, препаратов восстанавливающих носовое дыхание и ликвидирующих угрозу длительного блока выводных отверстий околоносовых пазух.

Таблица 31. Противовирусные лекарственные средства в лечении пациентов с гриппом

Лекарственное средство	Вариант гриппа	Дозы и схема применения
Ремантадин	Грипп А	Взрослым внутрь после еды по 100 мг 3 раза в день в 1-й день, во 2-й и 3-й – по 100 мг 2 раза в день, в 4-й – по 100 мг 1 раз. В 1-й день болезни возможен прием препарата однократно в дозе 300 мг. Детям 7–10 лет по 50 мг 2 раза в день, 11–14 лет – по 50 мг 3 раза в день. Курс 5 дней.
Озельтамивир	Грипп А и В	Взрослым и детям старше 12 лет по 75 мг 2 раза в день в течение пяти суток. Детям в возрасте 8 – 12 лет с массой тела более 40 кг по одной капсуле 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней. Детям с массой тела менее или равной 15 кг 30 мг два раза в сутки в течение пяти дней. Детям с массой тела 15 – 23 кг 45 мг два раза в сутки в течение пяти дней. Детям и взрослым с массой тела 24 – 40 кг 60 мг два раза в сутки в течение пяти дней. Дети младше 8 лет с массой тела более 40 кг 75 мг 2 раза в сутки в течение пяти дней.
Занамивир	Грипп А и В	Предназначен, только для ингаляционного введения в дыхательные пути с использованием специального ингалятора. Рекомендуемая доза - по 5 мг 2 раза/сут. Суточная доза - 10-20 мг. Длительность применения зависит от показаний и составляет от 5 дней до 1 месяца.

Длительное (более 6-7 дней) применение традиционных деконгестантов типа нафазолина или ксилометазолина может привести к развитию медикаментозного ринита. Носовые капли, в виде которых выпускается большинство деконгестантов, не позволяют четко дозировать препарат. Наиболее приемлемым является использование аэрозольной формы. При рините назначают 2–3% раствор эфедрина, нафтизин, галазолин, санорин и другие сосудосуживающие или дезинфицирующие лекарственные средства (в нос через каждые 3–4 часа). Для уменьшения сухости и першения в глотке назначается теплое питье, полоскание горла раствором фурацилина (1:5000), соды, отхаркивающие средства.

Следует отметить, что легкая и среднетяжелая формы неосложненного гриппа имеют, как правило, благоприятный прогноз, и при лечении таких па-

циентов можно ограничиться симптоматическими средствами, лекарственными травами и т.п. При тяжелых и крайне тяжелых формах гриппа и других ОРВИ требуется проведение не только этиотропной терапии, но и нередко комплекса мероприятий, входящих в понятие интенсивной терапии.

Антибактериальные лекарственные средства противовирусным действием не обладают, в связи с чем, при неосложненных формах гриппа, других ОРВИ, заведомо не эффективны. Однако при обращении пациента к врачу за медицинской помощью по поводу ОРВИ во всех странах в большинстве случаев назначаются антибактериальные лекарственные средства (рисунок 3). При этом при повторном обращении к врачу в период заболевания практически всем пациентом назначаются антибактериальные лекарственные средства. Последнее обстоятельство подтверждено на примерах оказания медицинской помощи пациентам с ОРВИ в амбулаторных условиях г. Витебска. При первом обращении антибиотики назначаются 53% пациентам, при повторном в период заболевания – 97%. Несомненно неоправданными являются попытки профилактического назначения антибиотиков на случай потенциальной возможности присоединения осложнений. Такая тактика не только не достигает цели, но часто приводит к противоположным результатам, поскольку затрудняет последующее лечение больных при возникновении прямых показаний для антибиотикотерапии (происходит селекция резистентных штаммов возбудителей).

Назначение антибиотика оправдано и при наличии одного или нескольких следующих признаков:

- Температура выше 38°C более 3 дней;
- Одышка в отсутствие бронхиальной обструкции;
- Выраженный токсикоз;
- Лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл, более 5% палочкоядерных и СОЭ более 20 мм/час.

Кроме того, назначение антибиотика оправдано в следующих ситуациях:

- Сочетанное поражение нескольких отделов респираторного тракта (тяжелые формы);
- Наличие хронических очагов инфекции (хронический пиелонефрит, хронический гайморит и др.);
- Тяжелые формы ОРВИ у детей раннего возраста и пациентов старше 60 лет с сопутствующей патологией.

Прямым показанием для назначения антибактериальных средств являются признаки бактериальных осложнений гриппа и других ОРВИ. Часто расшифровать этиологию таких осложнений не представляется возможным, поэтому при выборе оптимальных антибактериальных средств, приходится руководствоваться ориентировочными данными о преимущественной роли в развитии осложнений бактериальных возбудителей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, а также атипичных бактерий *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. Этиологическая роль этих микроорганизмов неравнозначна



при различной локализации патологического процесса в респираторном тракте.

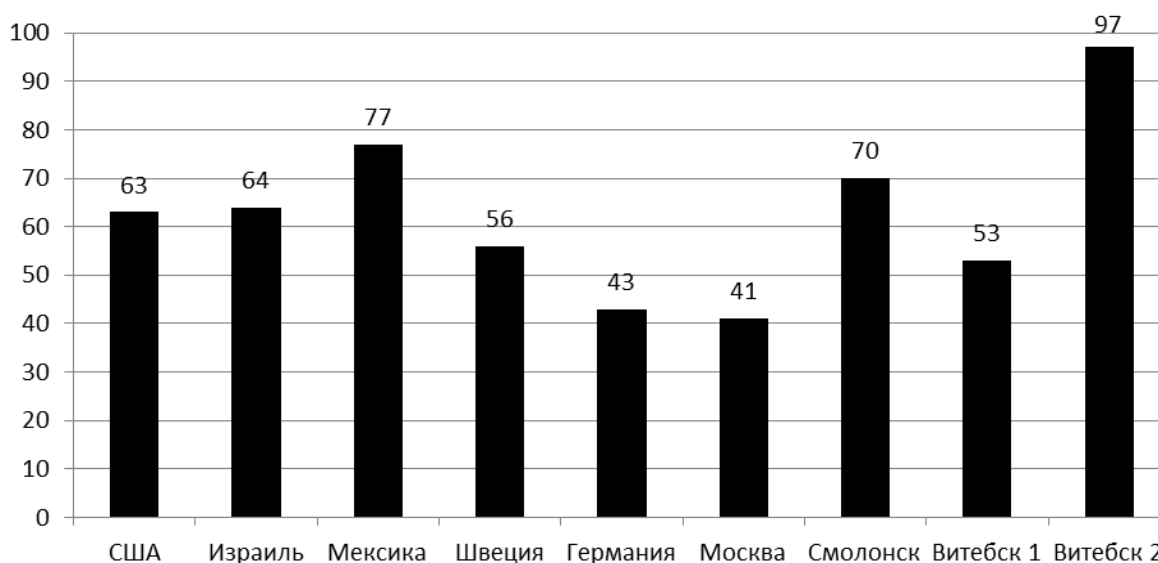


Рисунок 3. Частота назначения антибактериальных лекарственных средств при обращении пациентов за медицинской помощью по поводу ОРВИ.

При остром среднем отите частота выделения пневмококков составляет 20-40%, гемофильной палочки - 10-30%, моракселлы — 5-15%. При остром синусите пневмококки обнаруживаются в 31–53% случаев, гемофильная палочка - в 12-35%, моракселла - в 2-4%. В то же время основным возбудителем хронического бронхита является гемофильная палочка (47% выделенных штаммов), этиологическая роль пневмококков и моракселлы значительно ниже и составляет 18,8% и 16,8%, соответственно.

Выбор антибактериального лекарственного средства до сих пор остается большей частью эмпирическим, так как примерно в 50% случаев респираторных инфекций выявить возбудитель не удастся. На практике доля выявленных возбудителей нередко не превышает 20-25%. Кроме того, факторы риска развития пневмонии одновременно могут являться прогностическими факторами неблагоприятного исхода тяжелой инвазивной инфекции.

Таким образом, основными проблемами антибактериальной терапии при ОРВИ являются:

1. Сложности с идентификацией возбудителя;
2. Резистентность возбудителей к антибактериальным лекарственным средствам;
3. Около 75% всех назначений антибиотиков приходится на инфекции верхних (отит, синусит, фарингит) и нижних (обострение хронического бронхита, пневмония) инфекций дыхательных путей;
4. Частая смена антибиотиков в процессе лечения, "объясняемая" опасностью развития резистентности.

В ряде случаев возникает необходимость сочетанного применения антибиотиков. Назначать два и более антибактериальных лекарственных средства, целесообразно в следующих случаях: при имеющей место тяжелой или генерализованной инфекции с неустановленным возбудителем; пациентам с агранулоцитозом, иммунодефицитом также с неустановленным возбудителем заболевания. При проведении комбинированной антибактериальной терапии необходимо учитывать сочетаемость антибиотиков, которая основывается на следующих моментах. Не следует комбинировать бактерицидное и бактериостатическое антибактериальное средство, так как имеется вероятность ослабления действия первого препарата. При комбинации антибиотиков необходимо учитывать механизм их воздействия на бактерии. Не желательно назначать антибактериальные лекарственные средства имеющие одинаковый механизм действия, так как конкуренция за “рецептор” будет ослаблять активность каждого.

Самостоятельным направлением антибактериальной терапии может являться санация сопутствующих хронических воспалительных заболеваний носоглотки и дыхательных путей, где с успехом могут быть использованы оральные цефалоспорины (таблица 32). С точки зрения фармакокинетики оральные цефалоспорины 1-го и 2-го поколений хорошо всасываются; степень их связывания с белками низкая, благодаря чему концентрации препаратов в плазме крови достигают высоких цифр. Из этих групп цефалексин хуже других проникает в бронхи и мокроту. Цефуроксим аксетил хуже всасывается по сравнению с другими препаратами, но всасывание его улучшается после еды. Все препараты 1-го и 2-го поколений не биотрансформируются и выводятся почками в неизмененном виде, поэтому в паренхиме почек и моче создается их высокая концентрация. Цефалоспорины 3-го поколения всасываются хуже (до 50%). В отличие от цефалоспоринов 1-го и 2-го поколений могут выводиться не только почками, но и с желчью. При этом период их полувыведения более длительный.

Таблица 32. Классификация пероральных цефалоспоринов

№	Группы	Представители	Активность
1	1-е поколение	1. Цефалексин 2. Цефрадин 3. Цефадроксил	Высоко активны в отношении стафилококков. Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Разрушаются большинством бета-лактамаз.
2	2-е поколение	1. Цефаклор 2. Цефутоксим аксетил	Активны в отношении стафилококков и стрептококков. Высокая активность в отношении гемофильной палочки (в том числе ампициллинрезистентных штаммов) и моракселл.
3	3-е поколение	1. Цефиксим 2. Цефетамет пивоксил 3. Цефподоксим проксетил	Характеризуются широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий, активны в отношении стрептококков, менее активны в отношении стафилококков, высокоустойчивы к действию бета-лактамаз.

Специфическая профилактика применяется только при гриппе. В эпидемический сезон – медикаментозная профилактика: взрослым и детям старше 13 лет по одной капсуле озельтамивира ежедневно в течение 10 дней (максимум до 6 недель, эффективна при гриппе типов А и В), либо по 1 таблетке ремантадина (0,1 г) 1 раз в день в продолжение всего эпидемического сезона (эффективен только при гриппе типа А). Иммунопрофилактика – проводится ежегодно в плановом порядке в предэпидемический период в организованных детских и взрослых коллективах. Используются субъединичные вакцины (вакцины, содержащие только наружные частички вакцинного вируса гриппа), сплит-вакцины, т.е. расщепленные вакцины (содержащие отдельные наружные и внутренние частички вакцинного вируса гриппа) и цельновирионные вакцины (вакцины, содержащие целый вакцинный вирус). Живые и инаktivированные цельновирионные вакцины применяются с 3-х лет. При использовании сплит- и субъединичных вакцин вероятность развития реакций ниже, чем при использовании живых и инаktivированных цельновирионных вакцин. При вакцинации с использованием сплит- и субъединичных вакцин перечень противопоказаний минимален. С использованием сплит- и субъединичных вакцин можно проводить прививки против гриппа беременным и кормящим женщинам, детям с возраста 6-ти месяцев и отдельным лицам, имеющим в анамнезе некоторые заболевания.

Необходимо отметить, что вакцинация детей снижает заболеваемость респираторными инфекциями, протекающими с лихорадкой среди домашних контактов на 42%, среди школьников на 80%, количество пропущенных школьных дней, визитов к врачу, использование антибиотиков, потерянных рабочих дней родителями на 70%.

*Неспецифическая профилактика:* изоляция заболевших (госпитализация при тяжелом состоянии либо развитии осложнений). Ежедневное проветривание и влажная уборка помещения, в котором находится пациент. Медицинский персонал стационаров либо члены семьи пациента, ухаживающие за ним, должны носить 4-6-слойные марлевые маски, своевременно (минимум 1 раз в 4 часа) меняя их на свежие. В эпидемический сезон – объявление карантина в медицинских учреждениях, закрытие школ и детских садов на время эпидемии, отмена массовых общественных мероприятий (митингов, концертов, выставок, киносеансов и т.д.). В последние годы все большее значение приобретает концепция защиты населения от гриппа и других ОРВИ, базирующаяся на следующих принципах: общегигиенические мероприятия, направленные на оздоровление условий труда и быта; формирование здорового образа жизни, закаливание; применение средств, повышающих неспецифическую защиту организма. Повышению общей неспецифической резистентности способствуют лимонник, элеутерококк и другие адаптогены растительного происхождения, а также витамины, которые необходимо применять курсами 3–4 недели в период сезонных подъемов заболеваемости гриппом и другими ОРВИ.

### 6.3. Острые пневмонии

Среди большого числа заболеваний, сопровождающихся поражением органов дыхания, наиболее серьезным является пневмония, представляющая собой синдромокомплекс, включающий различной степени выраженности лихорадку, интоксикацию, симптомы поражения легких, в основе которых лежит воспалительный процесс с наличием внутриальвеолярной экссудации. С конца 80-х годов прошлого века наблюдается значительная тенденция к росту заболеваемости и летальности от пневмонии, что связано с постарением населения преимущественно в странах с высоким уровнем экономического развития, тяжелым течением заболевания у больных с сопутствующим алкоголизмом, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией.

Общая летальность в мире при пневмонии составляет около 20-30 случаев на 100 тыс человек в год. Пневмонии занимают первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и 6-е место - среди всех причин летальности. При этом летальность у лиц молодого возраста - 1-3%, у лиц старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями – 15-30%.

Ошибки в диагностике пневмонии достигают 20%, в течение первых 3 суток в 60% случаев заболевание остается нераспознанным. Трудности постановки диагноза обусловлены многообразием возбудителей и вариантов течения болезни, сравнительно быстрым изменением клинической картины заболевания в последние годы. Помимо этого, отсутствует однозначная классификация пневмоний.

Пневмония может выступать и в виде "самостоятельного заболевания" и как осложнение при инфекциях нижних дыхательных путей (хронический обструктивный бронхит, бронхоэктазы), при застойной сердечной недостаточности или на фоне различных форм иммунодефицита. Кроме того, пневмония может быть формой или одним из синдромов инфекционного заболевания вызванного специфической патогенной флорой (таблица 33).

Применявшаяся в нашей стране классификация пневмоний учитывала этиологию, клинико-морфологические признаки и характер течения болезни. Этиологический принцип деления пневмоний является правильным, однако, даже в начале нынешнего столетия этиологическая расшифровка пневмоний часто бывает невозможна не только при первичном осмотре пациента, но и после проведения соответствующих лабораторных исследований. В связи с этим в настоящее время наибольшее распространение получила классификация, в основе которой лежит чисто практическое деление пневмоний на внебольничные и внутрибольничные.

Помимо учета условий, в которых развилось заболевание, принимаются во внимание особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма пациента.

Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. Согласно консенсусу между Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом, пневмонии подразделяют на приобретенные (внебольничные, домашние), госпитальные (нозокомиальные), пневмонии при иммуно-

дефицитных состояниях (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) и атипичные пневмонии, как правило, у молодых людей или у путешественников. Помимо этого рядом авторов принято выделять аспирационные пневмонии, учитывая специфическую этиологию заболевания. В то же время атипичные пневмонии чаще всего включаются в группу внебольничных, т.к. полностью соответствуют их определению, однако, при этом часто носят эпидемический характер и имеют определенную структуру возбудителей (хламидия, микоплазма, легионелла и др).

Таблица 33. Поражение легких при инфекционных заболеваниях

Заболевание	Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые дополнительные методы исследования
1	2	3	4
Бруцеллез	Длительная волнообразная лихорадка (40-41 <sup>0</sup> С) при относительно удовлетворительном состоянии, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражения суставов, резкая потливость по ночам, лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, СОЭ не изменена. Поражения легких неспецифичны, чаще бронхит, реже мелкоочаговая пневмония склонная к рецидивированию.	Контакт (часто профессиональный) с домашними животными, мясом инфицированных животных, употребление сырого молока и молочных продуктов (сыр, масло, брынза)	Серологическая диагностика: реакция агглютинации Райта. Аллергическая проба Бюрне
Брюшной тиф	Длительная лихорадка, относительная брадикардия, единичные розеола на коже живота и грудной клетки, гепатоспленомегалия, утолщенный язык с отпечатками зубов, вздутие живота, лейкопения, относительный лимфоцитоз, небольшое увеличение СОЭ. Поражения легких неспецифичны, чаще бронхит, реже бронхопневмония.	Эпидемический характер заболевания (редко), контакт с больными или носителями брюшного тифа за 7-25 дней до заболевания, употребление воды из открытых водоисточников, молока, приобретенного у частных лиц	Бактериологическое исследование крови (гемокультура), кала, мочи. Серологические исследования
Ветряная оспа	Типичная везикулезная сыпь, распространяющаяся на лицо, волосистую часть головы, туловище и конечности, слизистые. Специфическая пневмония развивается в 1-5 день болезни на фоне тяжелого течения заболевания, характерно наличие множественных милиарных узелков на рентгенограмме легких.	Предрасполагающий фактор - иммунодефицитные состояния (СПИД, воздействие ионизирующего излучения, лечение кортикостероидами, иммунодепрессантами, сахарный диабет, азотемия, бронхоэктазы, эмфизема, туберкулез, лимфомы, лейкозы, ожоги).	Серологические исследования (ИФА), ПЦР

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
Грибковые заболевания (кан-дидоз, ас-пергиллез, крипто-коккоз, бластоми-коз, гисто-плазмоз, кокциди-оз)	<p>Характерно хроническое течение с медленным развитием патологического процесса в легких. Наблюдается лихорадка, озноб, ночные поты, похудание, депрессия, общее недомогание.</p> <p>При диссеминации возможны поражения печени, селезенки – гистоплазмоз; ЦНС (менингит)-криптококкоз, кандидоз, кокцидиоз; кожи - бластомикоз, наружный отит - аспергиллез.</p> <p>Поражения легких: гистоплазмоз - хроническая кавернозная форма; бластомикоз – рентгенологически очаги бронхопневмонии, напоминающие опухоль, расположенную веером от корня; аспергиллез – рентгенологически в легких плотные круглые шары с тонким воздушным мениском</p>	<p>Предрасполагающий фактор - иммунодефицитные состояния.</p> <p>Определенное географическое распространение, развитие заболевания после урагана (кокцидиоз), строительных работ, пребывание в местах скопления летучих мышей (гистоплазмоз) в эндемичной зоне.</p>	<p>Выделение возбудителя из мокроты, костного мозга, мочи, крови, СМЖ, биоптатов лимфатических узлов, печени, легких, гистологические исследования пораженных тканей.</p>
Корь	<p>Пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь с характерным этапным распространением и последующей пигментацией, изменения слизистых оболочек ротовой полости (энантема, пятна Филатова-Коплика), конъюнктивит, слезотечение, одутловатость лица. Характерны нерезко выраженные физикальные изменения в легких в 1-5 день высыпаний. Рентгенологически – усиление тени легочных корней и легочного рисунка, редко инфильтрация окружающей ткани.</p>	<p>Предрасполагающий фактор - иммунодефицитные состояния</p>	<p>Серологическое исследование (ИФА), ПЦР</p>
Листериоз	<p>Пневмония встречается крайне редко преимущественно при септическом течении заболевания, сопровождающимся лихорадкой, гепатоспленомегалией, розеолезная-пятнисто-папулезная сыпь, желтуха, диарея, поражение ЦНС. В периферической крови анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз (моноцитоз).</p>	<p>Употребление инфицированных продуктов (молочные продукты, мясо животных и птицы). Лица ослабленные, больные пожилого возраста, дети первого года жизни.</p>	<p>Бактериологическое исследование крови, СМЖ, гнойного отделяемого из глаз, слизи из зева и носа, крови из пуповины, мекония, околоплодных вод, Биологическая проба. Серологические методы исследования.</p>

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
Мелиоидоз	Лихорадка неправильного или интермиттирующего типа, потеря массы тела до 10-15 кг, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Возможны множественные пустулы на коже, абсцессы в мышцах и внутренних органах. Рентгенологические изменения в легких сходны с туберкулезными (поражение верхних долей, полости в легких)	Пребывание в эндемичной зоне (Юго-Восточная Азия, Северная Австралия, некоторые страны Африки, Южной Америки). Активизация латентной инфекции возможна через несколько лет.	Бактериологическое исследование: кровь, гной, мокрота. Серологические исследования: РСК
Менингококковая инфекция	При изолированной менингококковой пневмонии клиника не отличается от пневмококковой пневмонии. При наличии гнойного менингита и менингококкемии характерно наличие типичной геморрагической сыпи с преимущественной локализацией на ягодицах, нижних конечностях, симптомов поражения ЦНС, изменений в спинномозговой жидкости (нейтрофильный плеоцитоз).	Тесный контакт с больными менингококковой инфекцией, назофарингитом. Пребывание в замкнутых помещениях при большой скученности людей.	Бактериологическое исследование: мокрота, кровь. Серологическое исследование (ИФА, РЛА), ПЦР
Орнитоз	Лихорадка, выраженная интоксикация, сильная головная боль, миалгии, гепатомегалия, брадикардия, гипотония. Возможно поражение ЦНС (серозный менингит). Поражение легких со 2-4 дня болезни. Симптомы поражения легких скудны и непостоянны, кашель сухой или со скудной мокротой, реже с примесью крови. Рентгенологически-интерстициальная пневмония, облако-видные инфильтраты	Контакт с домашними и дикими птицами.	Серологическое исследование (ИФА, РСК)
Риккетсиозы: Лихорадка Ку	Лихорадка, интоксикация, гиперемия лица, шеи, верхней половины груди, головная боль, боли в глазных яблоках, ретробульбарные боли, склерит, миалгия, артралгия, гепатоспленомегалия, брадикардия, гипотония. Характерен кашель с вязкой мокротой. Рентгенологически усиление прикорневого и бронхиального рисунка, небольшие очаги, редко сегментарные и лобарные пневмонии.	Пребывание в эндемичных очагах, контакт с рожающими кошками, крупным рогатым скотом, овцами или козами, обработка шерсти, кожи зараженных животных.	Серологические исследования, ПЦР

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
Сап	Лихорадка, интоксикация, множественные пустулы, кратерообразные язвы с салным дном, окруженные венчиком узелков. Преимущественная локализация язв на лице. Сукровичные выделения из носа. Поражения легких: пневмония, плевропневмония, абсцедирование.	Контакт с больными животными (лошадь, мул, верблюд, осел). Среди людей заболевание встречается крайне редко.	Бактериологическое исследование: отделяемое из язв, носа, мокрота. Серологические исследования. Аллергическая проба с маллеином.
Сибирская язва	Острое начало заболевания с потрясающим ознобом, повышением температуры (40 <sup>0</sup> С и выше), выраженная интоксикация, конъюнктивит, слезотечение, ринит. Поражение легких сопровождается сильными болями в груди, одышкой, кровянистой мокротой. Возможны характерные кожные проявления темный струп окруженный гиперемией, отеком, вторичными пустулами, анестезия язвы.	Контакт с больными животными, заразным материалом (шкуры, кожа, меховые изделия, шерсть). Вдыхание пыли, костной муки	Бактериологическое исследование: содержимое пустул, везикул, кровь, мокрота. Кожно-аллергическая проба с антраксинном.
Туберкулез	Кровохарканье. Характерная рентгенологическая картина: верхнедолевая локализация, округлые четкие очаги, реже лобарные инфильтраты, наличие каверн. Расширение корней легких, "дорожка" между пораженной зоной и корнем. Отсутствие эффекта от проводимой стандартной антибактериальной терапии	Контакт с больными туберкулезом.	Микробиологическое исследование мокроты. Вираз туберкулиновых проб в анамнезе.
Туляремия	Первичная легочная форма: Лихорадка неправильного типа, интоксикация, длительное течение, гепатоспленомегалия, увеличение прикорневых, паратрахеальных и медиастанальных лимфоузлов. Пневмония чаще очаговая, реже лобарная или диссеминированная. Характерно длительное рецидивирующее течение пневмонии с развитием плевритов, абсцессов, гангрены легких. Вторичная легочная форма: предшествующие поражения кожи (язва с гнойным отделяемым на фоне гиперемии отечной кожи с последующим образованием рубца) и лимфатических узлов (лимфоузлы не спаяны с кожей умеренно болезненны)	Пребывание в природных очагах, контакты с грызунами, кроликами.	Серологические исследования: реакция агглютинации, РПГА, ИФА. Кожная аллергическая проба



Окончание таблицы 33

1	2	3	4
Цитомегаловирусная инфекция	Длительная лихорадка (39-40 <sup>0</sup> С), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, возможные диарея, желтуха с повышением печеночных проб (АлАТ, АсАТ). Со стороны легких симптомы интерстициальной пневмонии: одышка, цианоз, коклюшеподобный кашель. В крови лимфоцитоз, атипичные мононуклеары.	Часто заболевание развивается после переливания крови (через 5-6 недель)	Серологические исследования, ПЦР
Чума	Первично-легочная форма: сверхострое начало, лихорадка, сильные ознобы, интенсивная головная боль, головокружение, рвота, «меловой» язык, гиперемия кожных покровов, конъюнктивит, кашель с жидкой стекловидной прозрачной мокротой, выраженная дыхательная недостаточность, боли в груди, ИТШ, геморрагический отек легких. Вторично-легочная форма: поражению легких предшествует лихорадка, выраженная интоксикация, лимфаденит (болезненный увеличенный лимфоузел спаянный с подкожной клетчаткой, кожа над бубоном горячая, багрово-красного цвета)	Пребывание в эндемичной по чуме стране или эпизоотическом очаге, контакт с грызунами	Бактериологическое исследование: пунктат лимфотического узла, мокрота, кровь. Серологическое исследование.
Эозинофильные паразитарные инфильтраты в легких	Летучие инфильтраты в легких, исчезающие в течение 3-5 дней, миалгии, крапивница, эозинофилия.	Учет условий жизни пациента, контакт с домашними животными	Обнаружение личинок в мокроте, Реакция кожно-преципитации, латекс – агглютинации, ИФА

Подразделение пневмоний на домашние и госпитальные значительно облегчает выбор эмпирической антибактериальной терапии, т.к. этиологические агенты при данных формах различны. Сведения об условиях в которых произошло возникновение заболевания врач может получить уже при первом контакте с пациентом и тщательном сборе анамнеза, что позволяет также учесть эпидемиологические и клинические особенности, предшествующие заболеванию, факторы риска.

Помимо указанной выше классификации, учитывающей прежде всего собственно пневмонии, с точки зрения инфекциониста, все пневмонии можно разделить на три группы:

- пневмония, как самостоятельное заболевание (первичная пневмония);
- пневмония, как осложнение других инфекционных и неинфекционных заболеваний (вторичная пневмония);
- пневмония как одна из форм или одно из проявлений инфекционных заболеваний.

Клиническая ситуация, в которой пневмония является одним из проявлений инфекционного заболевания, может иметь место при большом перечне инфекций (чума, туляремия, сибирская язва и др.). Поражение легких вызывается возбудителем основного заболевания, которое имеет преимущественно септический характер. В этом случае чаще всего симптомы, характерные для пневмонии, не являются типичными и могут значительно затруднять диагностику заболевания. В более редких случаях встречаются изолированные легочные формы (туляремия, мелиоидоз, лихорадка Ку).

Преобладание симптомов поражения легких в данном случае приводит к стандартной диагностике лишь пневмонии, что не позволяет своевременно назначить адекватную терапию и провести комплекс противоэпидемических мероприятий.

В связи с этим врачу необходимо тщательно оценить все внелегочные проявления инфекционного заболевания, имеющиеся у пациента и эпидемиологическую ситуацию, в которой возникло заболевание. Это даст возможность выбрать необходимые дополнительные методы исследования, позволяющие поставить правильный диагноз и своевременно назначить адекватную терапию.

В клинической практике в большинстве случаев приходится сталкиваться с пневмониями, вызванными неспецифической флорой, которая способна стать причиной заболевания лишь в определенных благоприятных условиях.

Основными проявлениями заболевания, являются бронхолегочные симптомы (кашель, выделение мокроты, боль в груди, одышка), сопровождающиеся лихорадкой и симптомами интоксикации (слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, расстройства сознания, нарушения гемодинамики).

Для избежания ошибок при диагностике пневмонии следует использовать «золотой стандарт», который складывается из 5 признаков:

- острое начало заболевания с лихорадкой;
- появление кашля, гнойной мокроты;
- укорочение перкуторного звука и появление аускультативных признаков пневмонии над пораженным участком легкого;
- лейкоцитоз или (реже) лейкопения с нейтрофильным сдвигом;
- при рентгенологическом исследовании – инфильтрат в легких, который ранее не определялся.

Роль этиологического фактора при внебольничной пневмонии могут играть практически все известные условно-патогенные микроорганизмы и представители нормальной микрофлоры, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Однако более чем в 40-50% установить этиологию не удастся. Это связано с тем, что даже наиболее современные бактериологические лаборатории, оснащенные новейшей аппаратурой, могут выявить возбудитель не более чем в 50% случаев. Возможности же обычных клинических лабораторий еще более ограничены. Основные проблемы возникают при идентификации вирусов и атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*). Кроме того, очень часто в клинической практике

не уделяется должного внимания правильности проведения исследования мокроты, в первую очередь соблюдения требований к забору и оценке ее пригодности для последующих микробиологических исследований. В мокроте, собранной с нарушениями требований, содержится главным образом слюна. В результате последующие бактериологические исследования оказываются направленными не на выделение истинного микроба – возбудителя инфекции, а на обнаружение орофарингеальной флоры, в том числе и микроорганизмов, которые обычно являются возбудителями легочных инфекций. Для получения адекватных результатов исследований следует строго соблюдать правила забора мокроты. Мокрота собирается до еды, после предварительного полоскания зева и полости рта теплой водой или раствором пищевой соды (1 чайная ложка на стакан воды). Отхаркиваемую мокроту (желательно первую утреннюю порцию) собирают в стерильную емкость с крышкой. Для исследования наиболее подходит мокрота, выделенная больным после интенсивного кашля. При плохом отхождении мокроты, возможно использование отхаркивающих средств накануне забора. Если мокрота не выделяется, возможно проведение ингаляций распыленного ультразвуком солевого раствора, провоцирующего кашель. В некоторых случаях для получения мокроты отсасывают содержимое задней части носоглотки катетером, введенным в нее через носовой ход. Правильно собранная мокрота имеет характерный вид: гнойная или гнойно-слизистая желтого или зеленого цвета с прожилками крови и зелеными включениями. Если мокрота собрана неправильно, она не содержит гноя и может быть слизистой, пенистой, водянистой, содержать остатки пищи. Цвет образцов, как правило, серый или белый. Такая мокрота пригодна только для исследования на микобактерии туберкулеза и легионеллез. Получение образцов мокроты должно предшествовать началу антибактериальной терапии. Однако, в том случае, когда это невозможно, этиотропную терапию начинают до проведения микробиологических исследований. Для повышения результативности исследования мокрота должны быть доставлены в бактериологическую лабораторию не позднее 2 часов от момента забора. В лаборатории производится микроскопия мокроты, ее посев осуществляется только в тех случаях, когда полученные образцы удовлетворяют соответствующим требованиям:

- более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении (рекомендации Американского общества инфекционных болезней);

- менее 25 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении (рекомендации Канадского общества инфекционных болезней).

Учитывая низкую чувствительность и специфичность бактериологических и бактериоскопических методов исследования, они проводятся только у госпитализированных пациентов. В то же время пневмонии, возникшие у пациентов с иммунодефицитами подлежат обязательной этиологической расшифровке, так как в данном случае выбор антибактериальных препаратов полностью определяется видом возбудителя. Помимо исследования мокроты у госпитализированных больных проводится посев крови. Для увеличения

результативности исследований забор крови производится из 2-х разных вен с интервалом в 10 минут и более.

Этиологическая диагностика атипичных пневмоний (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*) с использованием классических бактериологических методов исследований возможна только в специализированной лаборатории. В клинической практике используются серологические методы: реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), связывания комплемента (РСК), иммуноферментный анализ (ИФА). Однако эти методы не позволяют осуществить раннюю этиологическую диагностику и представляют интерес преимущественно с эпидемиологической точки зрения. Более информативными являются методы определения антигенов *L.pneumophila* и *S.pneumoniae* в моче, антигенов микоплазм хламидий в мазках из носоглотки и исследование мокроты в ПЦР.

В более редких случаях проводятся инвазивные методы диагностики (фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности, трансторакальная биопсия, транстрахеальная аспирация и т.д.). Основным методом диагностики пневмонии является рентгенография легких, при которой обычно определяется наличие инфильтрации различного размера с неоднородной внутренней структурой, размытым наружным контуром.

Учитывая то, что этиологический диагноз пневмонии после проведения дополнительных лабораторных (микробиологических) методов исследования чаще всего установить не удастся, главным в лечении внебольничной пневмонии является эмпирический выбор антибактериальных средств. Вероятность наличия у пациента того или иного возбудителя во многом определяется возрастом, наличием интеркуррентных заболеваний, тяжестью состояния и другими клинико-эпидемиологическими характеристиками.

Наиболее вероятную этиологию заболевания врач может предположить уже при первичном осмотре пациента в зависимости от клинической ситуации и дополнительных анамнестических данных (таблица 34). Несмотря на то, что клиническая и рентгенологическая картина не позволяет выставить точный этиологический диагноз, в ряде случаев они также позволяют заподозрить наиболее вероятных возбудителей пневмонии. При выборе терапии все пациенты с внебольничной пневмонией разделяются на три основные группы, с учетом возраста, наличия серьезных предшествующих заболеваний и тяжести течения заболевания. Это в свою очередь определяет и место лечения (амбулаторное лечение, госпитализация в общетерапевтическое отделение, госпитализация в отделение интенсивной терапии). Большая часть пациентов с пневмонией (80%) не нуждаются в госпитализации и могут лечиться в домашних условиях. Однако нередко диагноз пневмонии чаще всего воспринимается врачом общей практики как показание к госпитализации.

В то же время согласно зарубежным рекомендациям, госпитализация пациента определяется степенью риска летального исхода. При этом учитываются:

Таблица 34. Вероятные возбудители внебольничной пневмонии с учетом клинико-эпидемиологических особенностей заболевания

Клиническая ситуация	Возможные возбудители	Дополнительные анамнестические данные	Особенности рентгенологической картины в легких	Наиболее вероятный возбудитель
1	2	3	4	5
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumonia</i> <i>H.influenzae</i>	Возраст младше 25 лет	Очаговая инфильтрация. Интерстициальные (перибронхиальные и периваскулярные) изменения расширение и уплотнение корней легких	<i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumonia</i>
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>C.pneumonia</i> <i>S.aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Хронический бронхит или курение	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>
		Эпидемия гриппа	Интерстициальная инфильтрация	Вирус гриппа
			Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.pyogenes</i>
			Мультидолевое и билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование, спонтанный пневмоторакс	<i>S.aureus</i>
		Пребывание в домах престарелых	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют, за исключением, заболевания, вызванного <i>M.tuberculosis</i> (см. ниже)	<i>S.pneumonia</i> , грамотрицательные бактерии, <i>H.influenzae</i> , <i>S.aureus</i> , анаэробы, <i>C.pneumoniae</i> , <i>M.tuberculosis</i>
		ВИЧ-инфекция (ранняя стадия)	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumonia</i> , <i>H.influenzae</i>
			Верхнедолевая локализация, округлые четкие очаги	<i>M.tuberculosis</i>

Продолжение таблицы 34.

1	2	3	4	5
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больных	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>C.pneumonia</i> <i>S.aureus</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> Полимикробная флора (включая анаэробы)	Контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, присутствие при земляных работах	Прогрессирование и консолидация очаговых и долевых инфильтратов. Иногда плевральный выпот, абсцедирование	<i>Legionella</i> spp
		Эпидемия гриппа	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.pyogenes</i>
			Мультидолевое и билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование, спонтанный пневмоторакс	<i>S. aureus</i>
		Аспирация Пародонтоз	Сегментарное поражение, образование абсцессов, эмпиема	Анаэробная флора
		Пребывание в домах престарелых	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> ,
			Билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование,	<i>S.aureus</i> , анаэробы,
			Вовлечение в процесс верхних долей и деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов, каверн	Грамотрицательные бактерии, <i>M.tuberculosis</i>

Окончание таблицы 34.

1	2	3	4	5
		Недавняя терапия антибиотиками	Деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов	Мультирезистентные <i>S. pneumoniae</i> , <i>P.aeruginosa</i>
		Алкоголизм	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i>
			Вовлечение в процесс верхних долей (чаще справа) и деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов	<i>K. pneumoniae</i>
		ВИЧ-инфекция (поздняя стадия стадия)	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> ,
			Наличие деструкции, каверн, плотных круглых шаров, покрытых тонким воздушным мениском	<i>Cryptococcus spp</i> , <i>Histoplasma spp.</i> и др.
			Диффузные двусторонние прикорневые инфильтраты, У1/5 больных нормальная рентгенограмма при наличии клинических проявлений: длительный непродуктивный кашель, прогрессирующая одышка	<i>P.carinii</i> ,
		Структурные заболевания легких (муковисцидоз, бронхоэктазы)	Множественные узелково-кистозные изменения, двусторонние сливные очаговые тени, сегментарные или долевы ателектазы, плевральный выпот, абсцедирование, эмфизема	<i>P.aeruginosa</i> , <i>P.cepacia</i> , <i>S.aureus</i>

1. Данные анамнеза жизни пациента (возраст старше 60 лет, предшествующая в течение 12 мес. госпитализация, сопутствующая патология со стороны жизненно важных органов и систем, хронический алкоголизм, кахексия).

2. Результаты обследования пациента, определяющие тяжесть состояния - нарушение сознания, одышка более 30 дых. в мин, тахикардия (ЧСС $\geq$ 125 уд/мин), гипотензия (АД сист. < 90 мм рт. ст), гипотермия (<35,0°C) или гипертермия ( $\geq$  40,0°C), наличие плеврального выпота, более в

грудной клетке, цианоза, внелегочных очагов инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность.

3. Социальные показания – невозможность организовать качественный уход за больным на дому и строгое исполнение врачебных назначений.

Дополнительные критерии могут быть получены при дальнейшем лабораторном и рентгенологическом обследовании пациента. Как правило, в этом случае пациент госпитализируется в отделение интенсивной терапии.

4. Лабораторные критерии - лейкопения ( $<4000$  кл/мл) или выраженный лейкоцитоз ( $>20\,000$  кл/мл); анемия (гемоглобин  $<90$  г/л), почечная недостаточность (азот мочевины  $>7,0$  ммоль/л, креатинин  $>176,7$  мкмоль/л), рН крови  $<7,35$ , диурез  $<20$  мл/ч (при отсутствии гиповолемии),  $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст. и/или  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом. Нарушения коагуляции, указывающие на развитие ДВС-синдрома. Увеличение уровня тромбопластина и протромбинового времени, тромбоцитопения, наличие продуктов деградации фибрина.

5. Рентгенологические критерии: распространение инфильтрации за пределы одной доли или одного легкого; наличие полостей распада, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации  $> 50\%$  в течение 48 часов)

Основой лечения пациентов с пневмониями является эффективная антибактериальная терапия. Назначение антибактериальных средств пациентам с пневмонией должно проводиться в самые короткие сроки. Задержка назначения антибиотиков более чем на 8 часов приводит к росту летальности.

Для проведения успешной этиотропной терапии пневмонии должен быть выбран антибактериальный препарат, обладающий высокой природной активностью против всех вероятных возбудителей, способный в высоких концентрациях проникать в ткань легких, бронхиальную слизь, мокроту, альвеолярные макрофаги, в плевральную жидкость, быть достаточно безопасным для макроорганизма.

Выбор антибактериальных средств при установленной этиологии определяется наибольшей эффективностью в отношении возбудителя, при возможности с учетом данных проведенных исследований в отношении конкретного микроорганизма, выделенного от пациента.

Использование направленной на конкретного возбудителя терапии более оправдано, т.к. позволяет сократить количество назначаемых препаратов, снизить экономические затраты на лечение больного, и уменьшить формирование резистентности микроорганизмов. Выбор этиотропной терапии, направленной на определенного возбудителя и отвечающей указанным требованиям приведен в таблице 35.

В реальной жизни типичной является ситуация, когда возбудитель пневмонии неизвестен и почти всегда выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически. В то же время основываясь на данных, полученных уже при первичном осмотре пациента, врач может отнести заболевание в



ту или иную клинико-эпидемиологическую группу и определить наиболее вероятный возбудитель, являющийся этиологическим агентом пневмонии.

Этиологическая структура внебольничных и внутрибольничных пневмоний существенно различается. Возбудителями внебольничной пневмонии является большой перечень микроорганизмов (*H. Influenza*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. Pneumoniae*).

Таблица 35. Антибактериальная терапия при наиболее частых возбудителях респираторной инфекции

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативные препараты
1	2	3
<i>S. pneumoniae</i> , чувствительный к пенициллину	Бензилпенициллин Амоксициллин	Ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины I-IV поколений, карбапенемы, макролиды, клиндамицин, респираторные фторхинолоны, доксициклин
<i>S. pneumoniae</i> , резистентный к пенициллину	Подбор препарата с учетом чувствительности <i>in vitro</i> (цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны, ванкомицин)	
<i>H. influenzae</i>	Цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), ингибиторзащищенные пенициллины, азитромицин, доксициклин, ко-тримоксазол	Фторхинолоны, кларитромицин
<i>M. catarrhalis</i>	Цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), ко-тримоксазол, макролиды, ингибиторзащищенные пенициллины	Фторхинолоны
Анаэробы	Защищенные пенициллины, клиндамицин	Имипенем
<i>S. aureus</i> , чувствительный к метициллину	Нафциллин/оксациллин, ± рифампицин или гентамицин	Цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефу-роксим), клиндамицин, ко-тримоксазол
<i>S. aureus</i> , резистентный к метициллину	Ванкомицин ± рифампицин или гентамицин	Линезолид
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) ± аминогликозиды. Карбапенемы	Азтреонам, ингибиторзащищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны
<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды + антипсевдомоназные бета-лактамы (тикарциллин, пиперациллин,	Аминогликозиды + ципрофлоксацин, ципрофлоксацин + антипсевдо-

	мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенемы)	моназные бета-лактамы
--	--	-----------------------

Продолжение таблицы 35

1	2	3
<i>Legionella spp</i>	Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) ± рифампицин. Фторхинолоны (включая ципрофлоксацин)	Доксициклин ± рифампицин
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды	Респираторные фторхинолоны
<i>C. psittaci</i>	Доксициклин	Эритромицин, хлорамфеникол
<i>Nocardia</i>	Триметоприм/сульфометоксазол, сульфониды ± миноциклин или амикацин	Имипенем ± амикацин, доксициклин
<i>Coxiella burnetti</i>	Тетрациклин	Хлорамфеникол

Однако наиболее частым возбудителем пневмонии на протяжении десятилетия лет остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), вызывающий 1/3 пневмоний, а при наличии бактериемии частота выделения пневмококка увеличивается до 60%.

Пневмококк является также и основной причиной летальных исходов. Вторым по частоте (4-20%) возбудителем является гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). К менее распространенным возбудителям пневмонии относятся *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и атипичные микроорганизмы *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* и др.

В 2-10% случаев этиологическую роль в возникновении пневмонии выполняет ассоциация возбудителей, состоящая из 2 и более микроорганизмов.

У лиц молодого возраста без вредных привычек внебольничные пневмонии наряду с пневмококком достаточно часто могут вызываться микоплазмами и хламидиями. По данным некоторых авторов, частота “атипичных” патогенов в данной возрастной категории может достигать 35% и выше. У лиц старше 60 лет основными возбудителями являются пневмококки и гемофильные палочки, а при нахождении пациентов данной возрастной категории в специализированных учреждениях закрытого типа перечень вероятных возбудителей дополняют энтеробактерии, стафилококк и *M.tuberculosis*.

В развитии пневмоний у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями дыхательных путей, длительно курящих ведущую роль играет *H. Influenza*. Во время эпидемий гриппа возрастает частота стафилококковых пневмоний. При алкоголизме увеличивается риск развития пневмоний, вызванных грамотрицательной флорой и анаэробами, что наиболее характерно при аспирационном механизме возникновения пневмонии (до 50% от всех причин). Использование внутривенных наркотических препаратов повышает вероятность развития стафилококковых и пневмоцистных пневмоний. Частот

та пневмоцистных пневмоний значительно увеличивается также у ВИЧ-инфицированных, особенно на поздних стадиях развития болезни. В этой ситуации более характерна микстфлора с присоединением к обычным респираторным патогенам таких нетипичных возбудителей внебольничных пневмоний, как грибковая флора и *M.tuberculosis*. Инфекции *Legionella spp.* встречаются в основном в регионах с теплым климатом, в европейском же регионе их возникновению способствует контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, участие в земляных работах. Несмотря на то, что *Legionella spp.* является нечастым возбудителем внебольничной пневмонии (2-10%), по частоте смертельных исходов легионеллезная пневмония занимает второе место.

Этиология пневмонии у детей также имеет возрастные особенности (таблица 36). В то же время в отличие от взрослых у детей раннего возраста наряду с типичными бактериальными респираторными патогенами значительную роль могут играть вирусы или вирусно-бактериальные ассоциации. Этиология пневмоний у детей первых 6 месяцев жизни определяет и особенности клинического течения.

Таблица 36. Этиология внебольничной пневмонии у детей

Возраст	Наиболее частые возбудители	Характерные клинические особенности
1	2	3
Первые 20 дней жизни	Стрептококк группы В	Пневмония - признак раннего начала сепсиса, течение обычно очень тяжелое, поражения двусторонние, диффузные
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Часто нозокомиальные инфекции, но обычно не возникают в течение 1 недели жизни
	Цитомегаловирус	Пневмония - часть системной цитомегаловирусной инфекции, обычно имеются другие признаки врожденной ЦМВ инфекции
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Пневмония - признак раннего начала сепсиса
3 недели- 3 месяца	<i>C.trachomatis</i>	Причиной заболевания является хламидийная генитальная инфекция у матери; без лихорадки, прогрессирующая подострая интерстициальная пневмония
	РС-вирус	Наиболее часто встречается в возрасте 2-7 месяцев, обычно характерны хрипы (трудно от дифференцировать бронхолит от пневмонии), присутствует насморк, чаще возникает в середине зимы или ранней весной
	Вирус парагриппа	Очень похоже на инфекцию, вызываемую РС-вирусами, но заболевают более старшие дети и не отмечается эпидемической вспышки в зимний период
	<i>S.pneumoniae</i>	Наиболее часто вызывает пневмонию у детей данной возрастной группы
	<i>B.pertussis</i>	Обычно возникает бронхит, но в тяжелых случаях возможно развитие пневмонии

	<i>S.aureus</i>	Значительно менее распространенный возбудитель пневмонии, чем в прошлые годы. Вызывает тяжелое заболевание, часто осложняется выпотом
--	-----------------	---

*Продолжение таблицы 36*

1	2	3
4 месяца - 4 года	РС-вирус, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, риновирус	Наиболее часто вызывают пневмонию у младших детей из данной возрастной группы
	<i>S.pneumoniae</i>	Наиболее вероятно вызывают развитие долевой или сегментарной пневмонии
	<i>H.influenzae</i>	Инфекция, вызванная гемофильной палочкой тип В, почти не встречается в странах, где широко распространена вакцинация; инфекция вызванная типом В, <i>H.influenzae</i> , не относящаяся к типу В, и нетипируемыми штаммами обычна для детей в развивающихся странах
	<i>M.pneumoniae</i>	Наиболее часто вызывает пневмонию у старших детей из данной возрастной группы
	<i>M.tuberculosis</i>	Частый возбудитель пневмонии в областях и странах, эндемичных по туберкулезу
5-15 лет	<i>M.pneumoniae</i>	Главный возбудитель пневмонии в данной возрастной группе; рентгенологические признаки variabelны
	<i>C.pneumoniae</i>	Все еще спорный, но возможно важный возбудитель пневмонии у старших детей в этой возрастной группы
	<i>S.pneumoniae</i>	Наиболее вероятный возбудитель долевой пневмонии, но может вызывать так же и другие формы
	<i>M.tuberculosis</i>	Возбудитель пневмонии в областях и странах, эндемичных по туберкулезу; чаще возникает в начале пубертатного периода и при беременности

Наиболее частыми возбудителями т.н. типичных пневмоний, развивающихся на фоне высокой лихорадки с фокальными изменениями на рентгенограмме, являются вирусы, энтеробактерии, стафилококки. Роль таких типичных микроорганизмов, как *S.pneumoniae*, *H.influenzae* незначительна (<10%). Основным возбудителем атипичных пневмоний, наблюдающихся у 20% детей и протекающих на фоне нормальной или субфебрильной температуры с диффузными (интерстициальными) изменениями в легких, считается *Chlamydia trachomatis*, являющаяся следствием перинатальной инфекции. Значительный процент пневмоний связан с привычной аспирацией пищи (желудочно-пищеводный рефлюкс, дисфагия). Как и у взрослых основную роль в этиологии аспирационных пневмоний играют грамотрицательные бактерии энтеробактерии и анаэробы.

Особую группу представляют новорожденные дети, для которых характерно внутрибольничное или внутриутробное инфицирование. Это накладывает особый отпечаток на этиологическую структуру инфекций респираторного тракта.

торного тракта в данной возрастной категории. Пневмонии у детей первых 3 недель жизни чаще всего вызываются стрептококками группы В (*S.agalactiae*) и грамотрицательными бактериями – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, реже – *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*.

Возможны вирусно–бактериальные ассоциации с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и ассоциации с грибами рода *Candida*. У недоношенных детей в редких случаях пневмония может быть вызвана *Pneumocystis carinii*. Перечень бактериальных патогенов, вызывающих внебольничные пневмонии у детей старше 6 мес мало отличается от такового у взрослых пациентов, не имеющих факторов риска, и включает: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*.

В то же время в развитии пневмонии у детей в возрасте до 6 лет сохраняют значение респираторные вирусы.

Более чем у половины пациентов пневмония развивается на фоне предшествующей респираторной вирусной инфекции.

А среди бактериальных патогенов ведущая роль принадлежит пневмококку, с ним связывают более 50% пневмоний у детей этого возраста. На долю *H.influenzae* приходится до 10% случаев. Не велика роль атипичных возбудителей (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*) - не более 10-15% пациентов.

В то же время у детей в возрасте старше 6 лет увеличивается частота атипичных пневмоний (до 20-40% и более). Ведущую роль в возникновении атипичных пневмоний принадлежит *M.pneumoniae* (20-60%) и *C.pneumoniae* (6-24%). Основным бактериальным возбудителем типичных пневмоний в данной возрастной группе остается *S.pneumoniae* (35-40%).

Этиология нозокомиальной пневмоний характеризуется значительным разнообразием и так же, как и при внебольничной пневмонии, определяется различными сопутствующими факторами.

При этом спектр нозокомиальных возбудителей периодически меняется. Около 20 лет назад в этиологической структуре госпитальных пневмоний преобладал *S. aureus*. В настоящее время у таких пациентов наиболее часто (50-70%) выделяются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.* (16,7%), *P.aeruginosa* (28,8%), *E.coli* (21,4%), *Acinetobacter spp* (7,7%). и др.); среди грамположительных бактерий ведущую роль играют *S.pneumoniae* (10-20%), *S.aureus* (15-30%). В то же время этиологическими агентами госпитальных пневмоний, развившихся в наиболее ранние сроки пребывания в стационаре, у пациентов, не получавших антибактериальной терапии, как правило, является нормальная микрофлора верхних дыхательных путей. При более поздних сроках возникновения пневмоний (более 4 дней пребывания в стационаре) в качестве возбудителя выступают *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* или *S. aureus* (метициллиноустойчивые штаммы). При развитии внутрибольничных пневмоний после потери сознания, судорожного синдрома наряду с грамотрицательной флорой вероятными возбудителями являются анаэробные бактерии, что связано с возможной в этой ситуации аспирацией. У пациентов после перенесенной че-

репно-мозговой травмы, пациентов имеющих пролежни в качестве микст флоры чаще всего выступает стафилококк.

При проведении длительной искусственной вентиляции легких частым патогеном является *P.aeruginosa*.

Таблица 37. Антибактериальная терапия при госпитальной пневмонии

Клиническая ситуация	Факторы риска	Вероятные возбудители	Препараты выбора	Альтернативная терапия
1	2	3	4	5
Госпитальная пневмония, развившаяся в отделениях общего профиля у пациентов без факторов риска.		<i>S.pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат + аминогликозид Цефалоспорины II-III поколения + аминогликозид	Цефепим Офлоксацин Пефлоксацин Тикарциллин/клавуланат
Госпитальная пневмония, развившаяся в отделениях общего профиля у пациентов с наличием факторов риска.	Курение, Хронический бронхит	<i>H. influenzae</i> ,	Цефуроксим+аминогликозид	Цефепим Фторхинолоны
	Предшествующая госпитализация Предшествующая терапия бета-лактамами Иммунодефицит	<i>S. pneumoniae</i> пенициллинрезистентный	Цефотаксим, (Цефтриаксон) +/- аминогликозид	Цефепим фторхинолоны, включая респираторные Ванкомицин Имипенем
	Сахарный диабет Хр. почечная недостаточность Травмы головы, Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i>	Цефотаксим, (Цефтриаксон) +/- аминогликозид Ванкомицин +/- аминогликозид	Цефепим фторхинолоны, Имипенем Линезолид
	Предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра. Иммунодефицитное состояние. Прием глюкокортикоидов, цитостатиков. Бронхоэктатическая болезнь. Муковисцидоз	<i>Acinetobacter spp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	Цефепим, (Цефтазидим-Цефоперазон) + аминогликозид Карбапенемы ± аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам, (Тикарциллин/клавуланат, пиперацillin/тазобактам) + аминогликозид

	Аспирация Нарушение сознания, Недавняя абдоминальная операция	Анаэробы <i>S.aureus</i> <i>K.pneumoniae</i>	Клиндамицин +/- аминогликозид Амоксициллин/клавуланат	Цефалоспорины III поколения + метронидазол или клиндамицин Фторхинолоны+ метронидазол Имипенем Меропенем
--	---	--	---	---

Продолжение таблицы 37.

1	2	3	4	5
Ранняя госпитальная вентиляторассоциированная пневмония у больных в ОИТР*		<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Цефалоспорины II-III поколения + гентамицин Амоксициллин/клавуланат + гентамицин	Тикарциллин/клавуланат Цефепим Фторхинолоны
Поздняя госпитальная вентиляторассоциированная пневмония развившаяся у больных в ОИТР		<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Enterococcus spp</i>	Цефепим (Цефтазидим, цефоперазон)+ аминогликозид Имепенем+ аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) ± аминогликозид Ванкомицин

\*Пневмония, развившаяся при искусственной вентиляции менее 5-7 дней

При использовании глюкокортикоидных препаратов, цитостатиков в качестве этиологических агентов госпитальной пневмонии могут выступать пневмоцисты. Длительная антибактериальная терапия может способствовать развитию пневмонии, вызванной бактериальной или грибковой флорой, резистентной к применявшимся препаратам.

В большинстве случаев возбудителя заболевания установить не представляется возможным. Выбор терапии в этой ситуации должен осуществляться с ориентировкой на наиболее вероятного возбудителя, определенного на основании клинико-эпидемиологических данных (таблицы 37, 38).

При выборе терапии следует учитывать, что возбудители внебольничных инфекций характеризуются обычно более высокой чувствительностью к антибиотикам, в то же время внутрибольничные возбудители значительно более устойчивы к антибиотикотерапии.

Основными группами антибиотиков, которые используются для лечения пневмоний, являются бета-лактамы, макролиды и фторированные хинолоны, которые являются наиболее активными в отношении основных бактериальных патогенов.

Несмотря на то, что у большинства бета-лактамов концентрация в мокроте, паренхиме легкого меньше, чем в крови, практически у

всех бета-лактамовых антибиотиков величина  $T > MPK_{90}$  по отношению к пневмококку, являющемуся основным респираторным патогеном, составляет более 40% от интервала между очередными дозами, что обеспечивает клиническую эффективность препарата более, чем в 80%.

Для оценки эффективности бета-лактамовых антибактериальных препаратов необходимо проводить исследование сыворотки крови пациента на бета-лактамазную активность.

Таблица 38. Этиотропная терапия пневмонии с учетом клинико-эпидемиологических данных

Клиническая ситуация	Выбор терапии	Дополнительные анамнестические данные/ наиболее	Выбор терапии	Альтернативная терапия
1	2	3	4	5
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	Пероральные аминопенициллины (амоксцициллин, амоксицилин/клавуланат)	Возраст младше 25 лет	Макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин)	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или доксициклин
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	При лечении пациента на дому: пероральные бета-лактамы: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил При госпитализации в стационар: аминопенициллины, цефалоспорины I-III поколений Парентерально с	Хронический бронхит или курение	Цефалоспорины II-III поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), или ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксцициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)	Респираторные фторхинолоны: (левофлоксацин, моксифлоксацин)
		Эпидемия гриппа	Цефалоспорины I-II поколений (цефазолин, цефуроксим) Оксациллин Клиндамицин	Ванкомицин ± рифампицин



	последующим переводом пациента на пероральные формы препаратов (ступенчатая терапия)	Пребывание в домах престарелых	Цефалоспорины III поколения ± аминогликозиды.	Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин/клавуланат) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Карбапенемы (имипенем, меропенем)
		ВИЧ-инфекция (ранняя стадия)	Аминопенициллины (ампициллин/клавуланат) Цефуроксим аксетил	Цефалоспорины III поколения

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4	5
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больных	Бета-лактамы антибиотики парентерально (ингибиторзащищенные аминопенициллины или цефалоспорины III-IV поколений) + парентеральные макролиды или респираторные фторхинолоны	Контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, участие в земляных работах	Макролиды ± рифампицин. Фторхинолоны (включая ципрофлоксацин)	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Карбапенемы
		Эпидемия гриппа	Цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины	Ванкомицин ± рифампицин
		Аспирация Пародонтоз	Амоксициллин/клавуланат Клиндамицин	Цефалоспорины III поколения + метронидазол
		Пребывание в домах престарелых	Цефалоспорины III поколения ± аминогликозиды. Карбапенемы	Азтреонам, Фторхинолоны Карбапенемы
		Недавняя терапия антибиотиками Структурные заболевания легких (муковисцидоз, бронхоэктазы)	Ципрофлоксацин + антипсевдомоназные бета-лактамы	Аминогликозиды + ципрофлоксацин

		Алкоголизм	Аминогликозиды + антипсевдомонадные бета-лактамы: тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенем	Аминогликозиды + ципрофлоксацин, Ципрофлоксацин + антипсевдомонадные бета-лактамы
		ВИЧ-инфекция (поздняя стадия)	Ко-тримоксазол± миноциклин или амикацин Противогрибковые препараты (амфотерецин В, фторцитозин)	Имипенем ± амикацин

При установлении бета-лактамазной активности сыворотки крови более 60% необходимо в качестве стартовых препаратов применять либо фторхинолоны, либо макролиды, либо линкосамиды в зависимости от категории пациента. Необходимо также провести исследование мокроты на наличие бета-лактамазной активности. Во всех этих случаях можно применять тест-систему «Биолактам».

Бета-лактамы сохраняют высокую активность и в отношении другого респираторного патогена - *H.influenzae*. Эффективность бета-лактамов антибиотиков, являющихся средствами выбора при лечении инфекций, вызываемых *H.influenzae*, ограничивается продукцией этим микроорганизмом фермента беталактамазы (в среднем по Европе - 14,5% штаммов *H.influenzae*), которая разрушает природные и полусинтетические пенициллины, частично цефалоспорины I поколения и цефаклор, но при этом сохраняется высокая чувствительность к ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксциллин/клавуланат, ампициллин /сульбактам) и цефалоспорины II-IV поколений.

Из антибиотиков группы цефалоспоринов наибольшее предпочтение следует отдавать цефалоспорины II-III поколений, особенно цефотаксиму, цефтриаксону, цефоперазону, которые превосходят цефазолин по активности против пневмококка, гемофильной палочки, грамотрицательной микрофлоры. Цефтазидим обладает значительно меньшей антипневмококковой активностью, но имеет преимущество перед другими цефалоспорины II-III поколений при синегнойной инфекции. Цефепим сочетает в себе высокую активность против пневмококков и грамотрицательной микрофлоры, особенно *P.aeruginosa* и *Enterobacter spp.* При этом все цефалоспорины не действуют на MRSA и энтерококки. Кроме того, прием пероральных форм цефалоспорины III поколения не позволяет создать достаточно высокие концентрации в крови, что определяет их клиническую неэффективность при лечении инфекций дыхательных путей.

Таким образом, наиболее приемлемым препаратом из группы бета-лактамов при лечении внебольничной пневмонии у пациентов различных возрастных категорий при отсутствии факторов риска является амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. В то же время при наличии факторов, указывающих на возможную роль грамотрицательной флоры предпочтение должно отдаваться цефалоспорины III поколения, в том числе препаратам, обладающим антисинегной активностью.

В последние годы значительно увеличилось использование фторхинолонов при лечении пациентов с тяжелой пневмонией. Несмотря на то, что фторхинолоны хорошо проникают в ткань легкого, накапливаются в слизистой бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме, они проявляют слабую природную антипневмококковую активность. Использование ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин), оправдано в первую очередь при госпитальной пневмонии, где значительна этиологическая роль грамотрицательной флоры, стафилококка. Следует отметить, что у лекарственных средств этой группы внутриклеточные концентрации превышают внеклеточные, что объясняет доказанную в клинических исследованиях эффективность перффлоксацина и ципрофлоксацина при пневмонии, вызываемой *Legionella pneumophila*. При лечении тяжелой внебольничной пневмонии оправдано их назначение в комбинации с бета-лактамами. Потенциально перспективными являются новые, т.н. респираторные, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие повышенной антипневмококковой активностью. Препараты данной группы перекрывают практически весь спектр возможных возбудителей пневмонии, в том числе и атипичных возбудителей. Учитывая это, респираторные хинолоны могут применяться и в качестве монотерапии.

Не менее важным при назначении этиотропной терапии является правильный выбор дозы и режима введения препарата. Использование недостаточно высоких доз и несоблюдения режимов приема препаратов не позволяет создать в крови и тканях дыхательных путей концентрации, превышающие МПК в отношении основных возбудителей инфекции. Это может явиться причиной клинической неэффективности препарата и способствует селекции устойчивых штаммов.

Наиболее сложным и нерешенным вопросом при лечении пневмоний является длительность этиотропной терапии. Антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии должна продолжаться около 3 сут после стойкой нормализации температуры. В таком случае длительность лечения обычно составляет 7-10 дней.

В случае тяжелого течения пневмонии, если есть угроза развития осложнений, при пневмониях вызванных *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробами, а также атипичными возбудителями (*M. Pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*) антибактериальная терапия продолжается в течение не менее 2-3 недель. При этом не следует менять терапию при ее эффективности каждые 8-10 дней. Сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков заболевания

(крепитирующие хрипы, ускоренная СОЭ, рентгенологические признаки сохраняющейся инфильтрации в легких) не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самопроизвольно или под влиянием симптоматической терапии. При неосложненной пневмококковой пневмонии рентгенологические изменения могут сохраняться в течение 1 мес и более. При легионеллезной пневмонии, у половины пациентов изменения на рентгенограмме сохраняются до 3 мес.

После перенесенной пневмонии в ряде случаев длительное время могут сохраняться явления астенизации (слабость, потливость, субфебрильная температура), что сочетается с рентгенологическими данными в виде изменения легочного рисунка или "остаточными явлениями пневмонии". Это не стоит расценивать как проявление не полностью купированной бронхолегочной инфекции. Смена антибактериального препарата в данном случае нецелесообразна.

Показанием к смене антибактериальной терапии является только ее неэффективность. При оценке эффективности антибактериальной терапии учитывается динамика общеинфекционных симптомов (снижение температуры, исчезновение симптомов интоксикации) и дыхательной недостаточности, дополнительными критериями являются показатели гемодинамики, лабораторные изменения (общий и биохимический анализ крови). Эффективность проводимой антибактериальной терапии должна оцениваться уже в первые 48-72 часа от ее начала, а при тяжелой жизнеугрожающей пневмонии – через 24-36 часов. При отсутствии эффекта или прогрессировании симптоматики необходимо решить вопрос о смене антибактериальной терапии. В том случае если возбудитель выделить не удалось, терапия подбирается по тем же клинко-эпидемиологическим и рентгенологическим критериям, как первичная терапия. Однако при этом учитываются такие факторы, как возможная резистентность возбудителя на который была направлена терапия, так и вероятность этиологической роли наименее частого в этой клинко-эпидемиологической группе патогена.

Вместе с тем следует учитывать, что при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике пневмония может быть маской онкологических (бронхогенный или бронхоальвеолярный рак, лимфома), аутоиммунных (васкулиты, эозинофильная пневмония и др.) заболеваний, а также сердечно-сосудистой патологии - застойной сердечной недостаточности и неинфекционных поражений легких (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт легкого, ателектаз и др.). Однако в первую очередь необходимо исключить туберкулез.

## **6.5. Острая дыхательная недостаточность**

Процесс дыхания можно условно разделить на три этапа. Первый этап включает в себя доставку кислорода из внешней среды в альвеолы. Второй этап дыхания характеризуется диффузией кислорода через альвеолярно-

капиллярную мембрану ацинуса и транспортировкой его к тканям, при этом движение  $\text{CO}_2$  осуществляется в обратном порядке. Третий этап дыхания заключается в утилизации кислорода при биологическом окислении субстратов и образовании, в конечном итоге, энергии в клетках.

Возникновение патологических изменений на любом из этапов дыхания, а также при их сочетании способствует острой дыхательной недостаточности (ОДН).

Острая дыхательная недостаточность является синдромом, при котором предельное напряжение механизмов жизнеобеспечения организма пациента оказывается недостаточным для снабжения необходимым количеством кислорода и выведения углекислого газа. Другими словами, при ОДН любой этиологии наблюдается нарушение транспорта кислорода к тканям и выведение из организма углекислого газа.

В клинике наиболее часто используют этиологическую (таблица 39) и патогенетическую классификацию (таблица 40) острой дыхательной недостаточности. В совокупности в патогенезе острой дыхательной недостаточности основным является развитие кислородного голодания организма в результате нарушений альвеолярной вентиляции и диффузии газов через альвеолярные мембраны, а также нарушений равномерности распределения кислорода по органам и системам.

Таблица 39. Этиологическая классификация острой дыхательной недостаточности

Вариант	Причины
<b>Первичная</b> ОДН, связанная с патологией первого этапа дыхания (доставка кислорода до альвеолы)	Нарушение проходимости дыхательных путей (механическая асфиксия, опухоль, спазм, рвотные массы и др.). Уменьшение дыхательной поверхности легких (пневмония, пневмоторакс, экссудативный плеврит и др.). Нарушение центральной регуляции дыхания (патологические процессы, поражающие дыхательный центр, кровоизлияние, опухоль, интоксикация). Нарушения передачи импульсов в нервно-мышечном аппарате, вызывающие расстройство механики дыхания (отравления фосфорорганическими соединениями, миастения, столбняк, ботулизм и др.)
<b>Вторичная</b> ОДН, вызванная нарушением транспорта кислорода от альвеолы к тканям	Гипоциркуляторные нарушения. Нарушения микроциркуляции. Гиповолемические расстройства. Кардиогенный отек легких. Тромбоэмболия легочной артерии. Шунтирование или депонирование крови при различных шоковых состояниях.

Таблица 40. Патогенетическая классификация острой дыхательной недостаточности

Вариант	Причины
<b>Вентиляционная</b>	Поражение дыхательного центра любой этиологии.

<b>форма ОДН</b>	Нарушения в передаче импульсов в нервно-мышечном аппарате. Повреждения грудной клетки и легких. Изменение нормальной механики дыхания при патологии органов брюшной полости (например, парез кишечника).
<b>Паренхиматозная форма ОДН</b>	Обструкции, рестрикции и констрикции дыхательных путей, а также при нарушении диффузии газов и кровотока в легких.

При этом клиническая картина острой дыхательной недостаточности обусловлена развитием гипоксии, гиперкапнии и гипоксемии (таблица 41). Необходимо отметить, что большое значение в развитии острой дыхательной недостаточности имеет значительное возрастание расхода энергии на осуществление дыхания. В любом случае гипоксия быстро приводит к развитию циркуляторной недостаточности. При этом без немедленного устранения причин тяжелая гипоксия в течение нескольких минут может привести пациента к смерти. Интегральным показателем оценки степени тяжести гипоксии служит определение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $p_{O_2}$ ). При развитии гиперкапнического синдрома на имеющуюся у пациента гипоксию наслаивается гиперкапния, что в свою очередь, сопровождается развитием дыхательного ацидоза и ухудшает состояние.

В свою очередь избыточное накопление  $CO_2$  в организме нарушает диссоциацию оксигемоглобина, вызывая гиперкатехоламинемия. Это вызывает артериолоспазм и возрастание периферического сопротивления сосудов (ПСС).  $CO_2$  является естественным стимулятором дыхательного центра, в связи с чем на первоначальных этапах гиперкапнический синдром сопровождается развитием гиперпноэ, однако по мере ее избыточного накопления в артериальной крови, развивается угнетение дыхательного центра. Клинически диагностируется гипопноэ и нарушение ритма дыхания, возрастает бронхиальная секреция, увеличивается частота сердечных сокращений и артериальное давление. В таких случаях отсутствие должного лечения приводит к коматозному состоянию пациента. Смерть наступает от остановки дыхания или сердечной деятельности. Показателем гиперкапнического синдрома является повышенный уровень парциального давления углекислого газа в артериальной крови ( $p_{CO_2}$ ). В свою очередь интегральным показателем гипоксемического синдрома является пониженный уровень парциального напряжения кислорода в артериальной крови ( $p_{aO_2}$ ).

Выраженность острой дыхательной недостаточности определяется выраженностью гипоксии и гиперкапнии при расстройствах вентиляции (гипо- и гипервентиляция) и гипоксии без гиперкапнии при нарушениях альвеолярно-капиллярной диффузии, нарушениями метаболизма и их влиянием на функцию жизненно важных органов и систем организма.

Если артериальная кровь не оксигенируется в достаточной степени, то развившаяся острая дыхательная недостаточность называется гипоксемической (таблица 41). С другой стороны в случае развития острой дыхательной недостаточности при повышенном содержании  $CO_2$  в крови и тканях, то она называется гиперкапнической. Необходимо отметить, что гипоксемия и ги-

перкапния всегда отмечаются у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и разграничение необходимо только лишь с разными методами лечения.

В клинической практике можно использовать ряд классификаций, основанных как на причинных факторах (таблица 42), так и на степени тяжести патологического процесса, степень выраженности которого диагностируется на основе оценки дыхания, кровообращения, сознания и определения парциального напряжения кислорода и углекислого газа крови (таблица 43).

Клинические симптомы острой дыхательной недостаточности обусловлены развитием гипоксии и гиперкапнии в результате расстройств вентиляции (гипо- и гипервентиляция), в ряде случаев при развитии гипоксии без гиперкапнии при нарушениях альвеолярно-капиллярной диффузии, что в конечном итоге приводит к нарушению метаболизма и функций жизненно важных органов и систем организма.

Таблица 41. Основные синдромы острой дыхательной недостаточности

Синдромы		Причины развития
<b>Гипоксия</b> (состояние, развивающееся при пониженной оксигенации тканей)	<b>1.Группа</b> (понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе)	В условиях высокогорья, аварии на подводных лодках и т. п.
	<b>2.Группа</b> (при патологических процессах, нарушающих снабжение тканей кислородом при его нормальном парциальном давлении во вдыхаемом воздухе)	<b>Респираторная (дыхательная)</b> Альвеолярная гиповентиляция, в следствии нарушения проходимости верхних дыхательных путей, уменьшения дыхательной поверхности легких, травмы грудной клетки, угнетения дыхания центрального генеза, воспаления или отека легких
	<b>Циркуляторная</b>	В следствии острой или хронической недостаточности кровообращения.
	<b>Тканевая</b>	В следствии специфического отравления, приводящего к нарушению процессов усвоения кислорода на тканевом уровне
		<b>Гемическая</b> В следствии значительного уменьшения эритроцитарной массы или уменьшения содержания гемоглобина в эритроцитах (острая кровопотеря, анемия).
<b>Гиперкапния</b>		Несоответствие между альвеолярной вентиляцией и избыточным накоплением углекислого газа в крови и тканях, в следствии обструктивных и рестриктивных расстройств дыхания, нарушения регуляции дыхания центрального генеза, патологического понижения тонуса дыхательной муску-

	латоры грудной клетки и т. п.
<b>Гипоксемия</b>	Нарушение процессов оксигенации артериальной крови в легких, в следствии гиповентиляции альвеол любой этиологии (асфиксия), изменений вентиляционно-перфузионных соотношений в легких (преобладание кровотока в легких над вентиляцией при обструкции дыхательных путей), шунтирования в них крови и нарушений диффузной способности альвеолярно-капиллярной мембраны (респираторный дистресс-синдром).

При лечении пациентов с острой дыхательной недостаточностью, характер и этапность мероприятий, определяется тяжестью и причинами, вызвавшими данный синдром. Однако при любых формах острой дыхательной недостаточности необходимо восстановить проходимость дыхательных путей по всей их протяженности, нормализовать общие и местные расстройства альвеолярной вентиляции, устранить нарушения центральной гемодинамики. Очень важно определить причину острой дыхательной недостаточности. В частности у пациента с острой дыхательной недостаточностью необходимо вывести нижнюю челюсть вперед и установить воздуховод в ротовую полость с целью устранения западения языка.

Таблица 42. Клиническая классификация острой дыхательной недостаточности

<b>Вариант острой дыхательной недостаточности</b>	<b>Причины</b>
<b>Центрального генеза</b>	При токсическом воздействии на дыхательный центр или при механическом его повреждении (ЧМТ, инсульт и т. п.).
<b>При обструкции дыхательных путей</b>	При ларингоспазме, бронхиолоспазме, астматических состояниях, тромбоэмболии легочной артерии, массивных плевритах и пневмониях, инородных телах верхних дыхательных путей, утоплении, пневмотораксах, ателектазах, странгуляционной асфиксии, синдроме Мендельсона и т. д.
<b>Смешанного генеза</b>	Сочетание вышеизложенных причин

Как правило, для купирования острой дыхательной недостаточности первой стадии достаточным является проведение пациенту оксигенотерапии увлажненным кислородом, при этом оптимальным является 35-40% содержание  $O_2$  во вдыхаемой смеси. Указанная концентрация во вдыхаемом воздухе достигается при подаче кислорода через дозиметр наркозного или дыхательного аппарата в объеме 3-5 л/мин.

Если после проведения указанных мероприятий нормализуется дыхание, можно расценивать, что острая дыхательная недостаточность появилась на фоне обструкции верхних дыхательных путей. Если проведенные мероприятия не позволили у пациента купировать острую дыхательную недостаточность, то вероятнее всего она центрального или смешанного генеза.



Непосредственную подачу кислорода пациенту можно проводить через носовые катетеры или через маску наркозного аппарата. При острой дыхательной недостаточности первой стадии, возникшей в результате обструкции дыхательных путей при отсутствии воздуховода с целью предупреждения западения языка пациенту необходимо придать устойчивое боковое положение.

При развитии острой дыхательной недостаточности второй и третьей стадии необходим перевод пациента на ИВЛ. При экстремальной ситуации, в случаях быстрого нарастания признаков острой дыхательной недостаточности, возможно проведение коникотомии, или прокалывание трахеи толстыми иглами. Трахеостомия в экстренной ситуации не проводится, в связи с длительностью самого оперативного вмешательства.

Такую операцию необходимо рассматривать как плановую при переломах перстневидного хряща, длительном (более 2-3 суток) нахождении пациента на ИВЛ. Абсолютные и относительные (дифференцированные) показания для проведения ИВЛ представлены в таблице 44.

Таблица 43. Клинические стадии острой дыхательной недостаточности

Стадии ОДН	Клинические проявления
<b>I стадия</b>	Пациенты в сознании, беспокойны, эйфоричны. Предъявляют жалобы на ощущение нехватки воздуха, одышку. Кожные покровы бледные, влажные, легкий акроцианоз. Число дыханий - 25-30 в 1 мин., ЧСС - 100-110 в 1 мин., АД в пределах нормы или несколько повышено, $paO_2$ снижается до 70 мм рт. ст., $paCO_2$ уменьшается до 35 мм рт. ст. У пациентов компенсаторная гипокания, возникшая как следствие одышки).
<b>II стадия</b>	У пациентов сознание нарушено, нередко возникает психомоторное возбуждение, предъявляют жалобы на удушье. В ряде случаев возможна потеря сознания, возникает бред и галлюцинации. Кожные покровы приобретают цианотичный характер, иногда в сочетании с гиперемией и профузным потом. Число дыханий 30-40 в 1 мин., ЧСС 120-140 в 1 мин., диагностируется артериальная гипертензия. $paO_2$ уменьшается до 60 мм рт. ст., $paCO_2$ увеличивается до 50 мм рт. ст.
<b>III стадия</b>	У пациентов сознание отсутствует, возникают клонико-тонические судороги, появляется расширение зрачков с отсутствием их реакции на свет, пятнистый цианоз. Часто диагностируется быстрый переход тахипное (ЧД от 40 и более) в брадипное (число дыханий 8-10 в 1 мин.). Регистрируется падение АД. ЧСС более 140 в 1 мин., возможно появление мерцательной аритмии. $paO_2$ уменьшается до 50 мм рт. ст. и ниже, $paCO_2$ возрастает до 80-90 мм рт. ст. и выше.

Как уже отмечалось, острая дыхательная недостаточность центрального генеза появляется на фоне заболеваний, сопровождающихся повышением внутричерепного давления (например, менингиты и менингоэнцефалиты, опухоли), структурного повреждения ствола головного мозга (ишемический или геморрагический инсульт) или в результате интоксикации. Уже на ран-

них этапах заболевания, приведшего к повышению внутричерепного давления, проявляющегося нарушением ритма дыхания, уменьшается эффективность легочной вентиляции, уменьшается  $pO_2$  в артериальной и венозной крови, развивается гипоксия и метаболический ацидоз.

Организм пациента пытается компенсировать метаболический ацидоз путем одышки, что в конечном итоге приводит к развитию компенсаторного дыхательного алкалоза ( $paCO_2$  менее 35 мм рт. ст.). В свою очередь снижение  $pCO_2$  нарушает микроциркуляцию мозга, усиливает его гипоксию и повышает активность анаэробного гликолиза. Как результат указанных процессов в тканях накапливается молочная кислота и ионы  $H^+$ , что приводит к изменению pH спинномозговой жидкости в кислую сторону и рефлекторно усиливает гипервентиляцию.

В случаях структурных повреждений ствола мозга в области дыхательного центра (геморрагический или ишемический инсульт) возникает нижнестволовой синдром, сопровождающийся нарушением дыхания, уменьшением вентиляции (урежается и затрудняется дыхания, диагностируются расстройства его ритма, снижается  $paO_2$ , возрастает  $paCO_2$ , развивается респираторный и метаболический ацидоз).

Таблица 44. Показания для проведения искусственной вентиляции легких у пациентов с острой дыхательной недостаточностью

Характер	Показания для проведения ИВЛ
<b>Абсолютные</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность (<math>paO_2</math> менее 50 мм рт. ст.).</li> <li>2. Гиперкапническая острая дыхательная недостаточность (<math>paCO_2</math> более 60 мм рт. ст.).</li> <li>3. Критическое снижение резервного дыхания (соотношение: дыхательный объем в мл / масса пациента в кг - становится менее 5 мл/кг).</li> <li>4. Неэффективность дыхания (при патологическом состоянии, когда при минутном объеме дыхания более 15 л/мин, и при нормальном или несколько повышенном <math>paCO_2</math> не достигается адекватное насыщение кислородом артериальной крови).</li> </ol>
<b>Относительные</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ЧМТ с признаками острой дыхательной недостаточности разной степени тяжести.</li> <li>2. Отравления снотворными и седативными лекарственными средствами.</li> <li>3. Травмы грудной клетки.</li> <li>4. St. asthmaticus второй и третьей стадии</li> <li>5. У пациента гиповентиляционный синдром центрального генеза, нарушение нейромышечной передачи.</li> <li>6. Патологические состояния у пациентов, требующие устранения мышечной релаксации: эпистатус, столбняк, судорожный синдром.</li> </ol>

В таких ситуациях быстро развивается паралич дыхательного центра и остановкой дыхания. При этом клиническая картина определяется основным заболеванием. При заболеваниях с выраженной интоксикацией может угнетаться дыхательный центр, нарушается иннервация дыхательных мышц, что может приводить к их параличу или появлению судорожного синдрома. У

таких пациентов развиваются гиповентиляция, гипоксия, респираторный и метаболический ацидоз. В любых случаях при диагностики острой дыхательной недостаточности центрального генеза необходим перевод пациента на ИВЛ и проведение лечебных мероприятий по основному заболеванию.

Нередко обструкция дыхательных путей с развитием острой дыхательной недостаточности диагностируется при ряде инфекционных заболеваний (парагрипп, дифтерия, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция и др.), астматических состояниях, ТЭЛА, спонтанном пневмотораксе, массивном эксудативном плеврите, массивной пневмонии и других заболеваниях.

Необходимо подчеркнуть, что при полном ларингоспазме обоснованным методом лечения пациентов является интубация трахеи и переводом на ИВЛ. В настоящее время, кроме миорелаксантов, нет других лекарственных средств, позволяющих быстро (в течение десятков секунд - 1 минуты) убрать спазм поперечно-полосатой мускулатуры. Проведение вспомогательной вентиляции пациентам с полным ларингоспазмом с использованием любой дыхательной аппаратуры неэффективно, в тоже время при частичном ларингоспазме ее необходимо проводить любыми доступными способами. В случаях невозможности провести немедленный перевод пациента на ИВЛ с применением миорелаксантов необходимо осуществить экстренную коникотомию. При этом трахеостомия в таких ситуациях из-за сложности и продолжительности оперативного вмешательства (3-5 мин.) не показана. После устранения ларингоспазма и перевода пациента на ИВЛ проводится неспецифическая антигипоксическая терапия.

В клинической практике нередко острая дыхательная недостаточность диагностируется у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, в результате воздействия физических и химических раздражителей, при психоэмоциональных перегрузках и т.п. У пациентов возникает бронхоспазм, основу, которого составляет быстрое и длительное сокращение мышечной ткани бронхов и мелких бронхов. В свою очередь, это приводит к значительному уменьшению их просвета, вплоть до развития полной непроходимости. Кроме того, нарушению проходимости способствует набухание слизистой оболочки бронхов и бронхов, а также увеличение секреции слизи, в результате нарушения микроциркуляции в стенках воздухоносных путей. При значительном сокращении гладкой мускулатуры вены передавливаются больше, чем артериолы и отток крови из капилляра практически прекращается. Повышается гидростатическое давление в системе микроциркуляции, происходит выход из сосудистого русла плазмы крови, возникают реологические нарушения. Такой вариант бронхоспазма наиболее типичен для атопической форме бронхиальной астмы.

Пациентам, у которых диагностируется острая дыхательная недостаточность в связи с развитием бронхоспазма, вводятся симпатомиметики двумя путями: адреналин (0,2-0,3 мл 0,1% раствора) или эфедрин (1 мл 5% раствора) п/к; ингаляционно вводится новодрин, алупент, беротек, сальбутамол; внутривенно вводятся лекарственные средства ксантинового ряда (эуфиллин

2,4% раствор, из расчета 5-6 мг/1 кг массы пациента в первый час, в последующем доза 1 мг/1 кг/1 час, высшая суточная доза 2 г). В случаях неэффективности указанных лекарственных средств в/в вводятся глюкокортикостероидные гормонов (преднизолон – 60-90 мг, или другие данной группы).

Нередко острая дыхательная недостаточность развивается у пациентов с пневмониями. В таких ситуациях при обширных размерах воспалительного процесса происходит значительное уменьшение дыхательной поверхности легких. Кроме того процесс усугубляется снижением растяжимости легочной ткани, нарушением диффузии газов через альвеолярно-капиллярные мембраны и нарушением дренажной функции легких, что в конечном итоге в ряде случаев требует перевода пациента на ИВЛ.

При обследовании пациентов физикальные данные зависят от локализации и объема поражения, а также от фазы процесса. При нарастании признаков острой дыхательной недостаточности пациента переводят на ИВЛ. При этом ИВЛ проводится с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ).

## **7. Инфекционные заболевания протекающие с поражением гепатобилиарной системы**

### **7.1. Синдромальная диагностика заболеваний печени**

Гепатобилиарная система является сложным многоуровневым механизмом, осуществляющим важнейшие процессы: пищеварение и экскрецию (выведение из организма продуктов метаболизма). При ее повреждении происходит нарушение обменных процессов, процессов детоксикации, иммунного ответа и антимикробной защиты. При заболеваниях печени развивается целый ряд синдромов, основными из которых являются: синдром гепатомегалии, синдром гипербилирубинемии, синдром печеночно-клеточной недостаточности, синдром портальной гипертензии, отечно-асцитический синдром, синдром спленомегалии, синдром гиперспленизма, мезенхимально-воспалительный синдром, синдром цитолиза, синдром малых признаков, астено-вегетативный синдром, гепаторенальный и геморрагический синдромы. Синдром гепатита встречается при многих инфекционных заболеваниях человека, при целом ряде которых необходимы терапевтические мероприятия для купирования данного синдрома.

Наиболее доступный для клинической диагностики синдром – гепатомегалия, являющийся отражением мезенхимально-воспалительного синдрома или внутрипеченочного холестаза. При развитии данного синдрома пациентов беспокоят боли в правом подреберье, чувство тяжести в правом подреберье, вследствие растяжения капсулы печени; желтуха; зуд кожи и увеличение живота в объеме за счет увеличения печени. В синдромальной диагностике принципиально важное значение имеет правильность и тщательность сбора анамнеза, клиническое исследование печени (пальпация, перкуссия, поколачивание). Важно не только установить наличие увеличения печени, но и оценить ее размеры, консистенцию (плотная печень всегда характеризует значительную давность процесса), чувствительность при пальпации. Определение размеров печени требует установления верхней и нижней ее границ. Выявление увеличения печени – критерий ранней диагностики, причем не только для желтушных, но и для безжелтушных форм болезни. С учетом достаточно частого сочетания увеличения печени с увеличением селезенки (гепатоспленомегалия) необходимо оценить степень увеличения последней, которая, как правило, относительно меньшая и устанавливается, в основном, по данным перкуссии.

По степени увеличения печени гепатомегалия классифицируется следующим образом:

- умеренная (увеличение и изменения незначительные);
- выраженная (увеличение размеров печени до 10 см);
- диффузная (печень увеличена более чем на 10 см).

Гепатомегалия развивается из-за поражения печени различного характера или при заболеваниях других органов. Чаще всего гепатомегалия диагностируется при следующих заболеваниях:

- вирусные гепатиты (А, Е, В, D, С, F, G);
- гепатозы;
- доброкачественные новообразования;
- злокачественные опухоли;
- кисты в тканях печени;
- амилоидоз;
- болезнь Гоше;
- цирроз печени;
- дефицит лизосомной липазы;
- воспаление желчного пузыря;
- нарушение желчевыделения в следствии патологии желчных протоков;
- гемохроматоз;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- закупорка печеночных вен.

Гепатомегалия нередко диагностируется у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (при миокардиодистрофии, после перенесенного инфаркта миокарда, при пороках сердца). При лейкозах и лейкемии печень может значительно увеличиваться, ее вес может достигать двадцати килограммов. Для обнаружения признаков изменений размеров печени проводят пальпацию и перкуссию. Инструментальная диагностика обычно начинается с ультразвукового исследования внутренних органов, а чтобы установить истинную причину возникновения синдрома, проводят дополнительное исследование.

Синдром гипербилирубинемии – нарушение метаболизма билирубина, клинически проявляется желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек в результате повышенного накопления в тканях и крови билирубина. При этом указанный синдром проявляется в виде субиктеричности (при уровне билирубина в сыворотке крови свыше 34,2 мкмоль/л) и явной желтухи (при уровне билирубина - 120 мкмоль/л и выше). Необходимо оценить наличие у пациента желтухи по таким клиническим симптомам, как потемнение мочи (холурия) или посветление кала (ахолия), а также путем осмотра кожи и слизистых (склеры, слизистые оболочки мягкого неба, дно языка, кожа лица, туловища, конечностей). Присутствие билирубина в моче подтверждается лабораторно, однако простейшим критерием может служить появление оранжевой пены при встряхивании баночки с мочой, а также появление желтых пятен на белье.

Выделяют предпеченочные желтухи, печеночные желтухи и постпеченочные желтухи.

Предпеченочные или гемолитические желтухи диагностируются у пациентов при чрезмерном образовании билирубина за счет усиленного гемолиза эритроцитов и их незрелых предшественников, превышающего способ-

ность печени к его выведению. При этом сокращение продолжительности жизни эритроцитов сопровождается разрушением гемоглобина и накоплением в крови непрямой фракции билирубина. Гемолитическая гипербилирубинемия, появляется в случаях, когда исчерпываются возможности печени метаболизировать и выделять в желчь билирубин (печень метаболизирует и выделяет в желчь билирубин в объеме, превышающем в 3–4 раза его продукцию в физиологических условиях). Синдром гипербилирубинемии, обусловленный за счет гемолитических желтух разного генеза, имеет ряд общих симптомов, что помогает в дифференциальной диагностике. Среди них необходимо выделить: отсутствие ахоличного кала, увеличение числа ретикулоцитов в крови, повышенный костно-мозговой эритропоэз, увеличение селезенки, при отсутствии признаков мезенхимально-воспалительного синдрома, отсутствие клинически выраженного преджелтушного периода, отсутствие зуда, снижение показателей содержания эритроцитов, гемоглобина, умеренная гипербилирубинемия, преимущественно за счет непрямой фракции, резко положительная реакция на уробилин. В настоящее время целый ряд заболеваний сопровождаются гемолитической желтухой (таблица 45).

Печеночные или паренхиматозные желтухи появляются в случаях повреждения гепатоцитов и желчных капилляров в результате воспалительного (острые и хронические гепатиты, циррозы печени) или токсического (отравления химическими веществами, непереносимость лекарств и т.п.) гепатоцеллюлярного поражения. При этом у печени снижается способность связывать билирубин с глюкуроновой кислотой и выделять его в желчные капилляры, что приводит к увеличению содержания в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина. Однако при развившейся дистрофии печеночных клеток происходит обратная диффузия конъюгированного (прямого) билирубина из желчных канальцев в кровеносные капилляры, что обуславливает повышение в сыворотке крови пациентов уровня конъюгированного (прямого) билирубина, гипербилирубинурию и уменьшение выделения стеркобилина в кале. Кроме того, снижается способность печеночных клеток захватывать и желчные кислоты из крови, которые накапливаются и выделяются с мочой.

Паренхиматозные желтухи могут развиваться при большом количестве заболеваний, как инфекционной, так и неинфекционной этиологии.

Таблица 45. Особенности гемолитической желтухи

Заболевание	Патогенетические механизмы развития желтухи	Клинические проявления
1	2	3
Гемолитическая болезнь новорожденных	Несовместимостью по резус-фактору, реже по системе АВО или другим группам.	Диагностируется при рождении ребенка, с первых часов жизни

Продолжени таблицы 45

1		2	3
<b>Наследственные гемолитические анемий</b>	Наследственная микросфероцитарная анемия (Минковского – Шоффара)	Дефект в структуре белков мембраны эритроцитов. Внутриклеточный распад эритроцитов.	Желтуха, увеличения селезенки, анемии, склонность к образованию камней в желчном пузыре. Деформация черепа: башенный череп, высокое небо, короткий мизинец. Протекает в виде периодических кризов, сменяющихся ремиссиями. Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение уровня стеркобилиногена в моче и кале, нормохромная анемия, снижение осмотической резистентности эритроцитов, ретикулоцитоз, микросфероцитоз.
	Ферментопатические гемолитические желтухи	Дефицит ферментов, участвующих в обмене эритроцитов. Недостаток глутатионредуктазы, дифосфоглицеромутазы, пируваткиназы, глюкозофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы и др. блокирует процесс гликолиза эритроцитов, приводя к преждевременному их разрушению, изменению формы и величины, но без микросфероцитоза	Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, не проявляется клинически без специальной провокации кризов (при приеме хинина, акрихина, сульфаниламидов, нитрофуранов, тубазида, фтивазида, викасола, ацетилсалициловой кислоты).
	Гемоглобинопатии	Нарушение структуры белковой части гемоглобина - глобина	Гемоглобинопатии включают в себя гемоглобинозы и талассемии
	Гемоглобиноз S	Снижение способности к синтезу альфа- или бета-цепи глобина	Выявление серповидных эритроцитов, обнаруживаемых в большом количестве в обычном мазке крови у гомозиготных носителей, а у гетерозиготных носителей лишь при специальной обработке
	Талассемии	Снижение способности к синтезу альфа- или бета-цепи глобина	Желтуха, гепатолиенальный синдром, деформация черепа и длинных трубчатых костей, прогрессирующая гипохромная анемия с базофильной зернистостью эритроцитов



Окончание таблицы 45

1	2	3
<b>Приобретенные гемолитические желтухи</b>	Распад нормальных эритроцитов, в результате аутоиммунного гемолиза, воздействия инфекций и гемолитических ядов	Начинаются остро или подостро: появляется слабость, боль в пояснице, в области сердца, одышка, сердцебиение, лихорадка. Быстро нарастает желтуха. При подостром течении желтухе предшествуют артралгии, субфебрильная температура, боль в животе. Более чем у половины пациентов увеличение селезенки. Критериями диагноза служат положительные пробы Кумбса и агрегатагглютинирующая проба

Среди инфекционных заболеваний чаще всего паринхиматозные желтухи диагностируются при вирусных гепатитах (гепатиты А, Е, В, D, С, F, G). Необходимо подчеркнуть, что несмотря на лидирующую роль вирусных гепатитов в развитие паринхиматозных желтух большая группа инфекционных болезней вирусной (Citomegalovirus hominis, *Varicella zoster*, HSV-1 и HSV-2, Coxsackie и ECHO, Reovirus, *Primate erythrovirus*, HTLV), бактериальной (*Listeria monocytogenes*, *Leptospira* spp., *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*), паразитарной (*Entamoeba histolytica*, *Leishmania donovani infantum*, преимущественно *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Echinococcus granulosus*, *Opisthorchis felinus* и *Opisthorchis viverrini*, *Diphyllobothrium latum*, toxocarasis) и грибковой (*C. Albicans*, *Aspergillus* spp.) этиологии, что вызывает необходимость проведения дифференциальной диагностики при развитии синдрома паринхиматозной желтухи.

На необходимость дифференциально диагностических мероприятий указывает и возможность развития паринхиматозной желтухи у пациентов с неинфекционными заболеваниями (лекарственные, алкогольные, аутоиммунные поражения печени и др.). Особенности поражения печени при воздействии различных факторов обуславливают развитие 3-х видов печеночной желтухи: печеночно-клеточную желтуху, холестатическую желтуху, ферментопатическую желтуху (таблица 46).

Подпеченочная желтуха развивается в случаях возникновения препятствия оттоку желчи из внепеченочных желчных протоков в двенадцатиперстную кишку и определяется как внепеченочный холестаз. Факторами способствующими развитию внепеченочного холестаза могут быть камни в общем желчном и печеночном протоках, стриктуры и стенозы внепеченочных желчных ходов, большого дуоденального сосочка. Кроме того в ряде случаев острые воспалительные заболевания, такие как холецистит, перихолецистит, холангит области ворот печени препятствуют оттоку желчи и способствуют развитию внепеченочного холестаза.

Таблица 46. Виды печеночной желтухи

Вид печеночной желтухи	Причины	Характеристика
1	2	3
<b>Печеночно-клеточная желтуха</b>	Острые вирусные гепатиты, инфекционный мононуклеоз, лептоспироз, токсические, лекарственные, алкогольные и аутоиммунные поражения печени, хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома	<p>Нарушаются все функции печеночных клеток. От степени выраженности деструкции печеночных клеток и нарушений функции печени выделяют три стадии паренхиматозной желтухи.</p> <p>Первая стадия (преджелтушная) характеризуется ранними признаками поражения гепатоцитов (утрата способности печеночных клеток к ферментативному разрушению уробилиногена, приводящее к развитию уробилиногенемии и уробилиногенурии; поступление через поврежденную клеточную мембрану в кровь печеночных трансаминаз, снижение количества стеркобилиногена в испражнениях, из-за нарушения способности гепатоцитов к трансформации непрямого билирубина в прямой вследствие падения активности глюкуронилтрансферазы).</p> <p>Вторая стадия (желтушная) характеризуется нарастанием снижения интенсивности образования прямого билирубина из непрямого. При этом поврежденные гепатоциты выделяют синтезируемую желчь не только в желчные, но и в кровеносные капилляры, что проявляется появлением прямого билирубина в крови и моче, развивается холемия. Развитию холемии способствует сдавление желчных капилляров отеками гепатоцитами, что затрудняет эвакуацию из них желчи и создает условия для увеличения ее резорбции в кровеносные капилляры. Это сопровождается уменьшением поступления желчи в кишечник, происходит снижение содержания стеркобилиногена в крови и кале (моча темнеет, а кал становится практически бесцветным).</p> <p>При третьей стадии может развиваться два исхода. При прогрессировании процесса гепатоциты утрачивают способность захватывать из крови и трансформировать непрямого билирубин в прямой, при этом уровень непрямого билирубина в крови возрастает, а содержание прямого билирубина снижается, из крови исчезает уробилиноген, а в кале и моче отсутствует стеркобилиноген. Такой процесс может закончиться развитием печеночной комы и смертью пациента.</p> <p>Если патологический процесс ослабевает, все изменения желчного обмена возвращаются к уровню первой стадии.</p>

Продолжение таблицы 46

1	2	3
<b>Холеста- тическая желтуха</b>	Токсическое действие ряда лекарственных средств ( андрогенов, стероидов анаболического спектра, антибиотиков системного действия). Хронические гепатиты, индуративные панкреатиты, идиопатические холестазаы возвратного доброкачественного типа, циррозы печени (чаще всего первичного билиарного спектра), злокачественные опухоли печени, желчного пузыря с протоками, соседних органов и систем, особенно в стадиях метастазирования, длительная интоксикация организма.	Развивается вследствие нарушения поступления жёлчи в двенадцатиперстную кишку. При этом значительного нарушения состояния пациента (кроме симптомов основного заболевания) не происходит. Пациенты предъявляют жалобы на интенсивный зуд. Постепенно желтуха прогрессирует, в крови повышаются уровень конъюгированного билирубина, повышается активность печёночной фракции щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, уровень общего холестерина и конъюгированных жёлчных кислот. В результате развития стеатореи уменьшается масса тела пациентов, нарушается всасывание кальция, витаминов А, Д, Е, К.
<b>Ферментопатическая желтуха</b>	<b>Синдром Жильбера</b>	Генетически обусловленное понижение захвата и конъюгации билирубина.
	<b>Синдром Криглера – Найяра</b>	Полная или почти полная неспособность печени конъюгировать билирубин вследствие дефицита глюкоронилтрансферазы.
		Встречается чаще у мужчин во втором и третьем десятилетиях жизни. Периодически повышение содержания неконъюгированного билирубина. Появлению желтухи способствуют: нервное переутомление, сильное физическое напряжение, инфекционные заболевания желчных путей, непереносимость лекарств, острый вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, токсические поражения печени различной этиологии, малярия, тяжелые респираторные инфекции, травмы.  Две генетические гетерогенные формы. Первая форма синдрома передается по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется интенсивной желтухой с повышением уровня непрямого билирубина в 20-50 раз выше нормы. При этом гипербилирубинемия развивается в первые дни после рождения и сохраняется на протяжении всей жизни. Вторая форма синдрома передается по аутосомно-доминантному типу, протекает более легко. Заболевание характеризуется менее выраженной желтухой (повышение уровня непрямого билирубина в 5-20 выше нормы, снижение которого достигается приемом фенobarбитала).

Окончание таблицы 46

	<b>Синдром Дабина – Джонсона</b>  <b>Синдром Ротора</b>	Наследственные доброкачественно протекающие конъюгированные гипербилирубинемии	Передаются по аутосомно-доминантному типу, происходит нарушение экскреции пигмента из гепатоцитов, приводящее к регургитации билирубина.
	<b>Синдром Люси – Дрискола</b>	Желтуха появляется у детей, вскармливаемых молоком матери.	Заболевание возникает у грудных детей при присутствии в материнском молоке веществ, подавляющих конъюгацию билирубина и блокирующих УДФ-глюкуронилтрансферазу. После прекращения вскармливания, в течение нескольких дней желтуха исчезает

Чаще всего обтурационная желтуха развивается у пациентов с желчно-каменной болезнью и неопластическими процессами гепатобилиарной системы и панкреатодуоденальной зоны (рак желчных протоков, головки поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка, метастазирование в области ворот печени). При всех выше указанных заболеваниях обтурационная желтуха развивается вследствие прекращения выделения билирубина с желчью через внепеченочные желчные протоки. У пациентов нарушается выделение и обмен желчных кислот, при накоплении которых в крови возникает кожный зуд, который нередко появляется раньше самой желтухи. У пациентов с подпеченочной желтухой диагностируется значительная гипербилирубинемия с преобладанием прямого билирубина.

При неопластических процессах и желчнокаменной болезни наблюдается высокая активность щелочной фосфатазы. Длительная обтурация приводит к повышению активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), развитию диспротеинемии вследствие, нарушения белковосинтетической функции печени. Полная обтурация желчных протоков приводит к обесцвечиванию кала (за счет отсутствия в нем стеркобилина) и дуоденального содержимого. В моче отсутствуют уробилиновые тела или их содержание значительно снижено. В тоже время моча темного цвета (цвета пива) за счет выраженной билирубинурии. У пациентов с неполной обтурацией отмечается периодическое осветление кала.

Развитие синдрома печеночно-клеточной недостаточности обусловлено нарушениями функций печени в следствии повреждения (некроза) гепатоцитов. Включает в себя синдром малой и большой печеночно-клеточной недостаточности. В определение синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности или гепатодепрессии включаются любые нарушения функции печени без проявления энцефалопатии. Синдром большой печеночно-

клеточной недостаточности или гепатаргии диагностируется у пациентов при более глубоких нарушениях функций печени, приводящих к развитию энцефалопатии и комы. Целый ряд заболеваний обуславливают развитие данного синдрома, главными из которых являются гепатиты, гепатозы, циррозы, опухоли печени, гельминтозы с поражением печени (эхинококкоз и др.), отравление гепатотропными ядами и лекарствами, септические состояния, обширные травмы и ожоги.

При печеночно-клеточной недостаточности наблюдаются нарушения белково-образующей, углеводной, липидной, пигментной и обезвреживающей функций печени.

Нарушение белково-образующей функции печени заключается в нарушении синтеза белков, в т.ч. факторов свертывания крови. Клинически это проявляется в понижении веса пациентов, появлении отеков и водянки полостей, подкожных геморрагий на локтевых сгибах, голеньях, местах, подвергающихся давлению, кровоточивостью десен, кровотечениями (носовыми, маточными, геморроидальными, пищеводными). При лабораторном исследовании определяется гипоальбуминемия (менее 60%), диспротеинемия (альбумины/глобулины менее 1,2), нарушения свертывающей системы крови (изолированного протромбина, протромбинового индекса, фибриногена, проакцелерина, проконвертина).

Нарушение углеводной функции печени при печеночно-клеточной недостаточности заключается в нарушениях синтеза и распада гликогена, инактивации инсулина и угнетении окислительных процессов в печени. Необходимо отметить, что поддержание уровня глюкозы в крови, помимо печени, обеспечивается поджелудочной железой и гипофизарно-надпочечниковой системой, в связи с чем углеводный обмен относится к очень устойчивым функциям организма и клинически нарушения углеводной функции печени при печеночно-клеточной недостаточности появляются поздно. В тоже время у пациентов могут появляться состояния гипогликемии, сопровождающие выраженной слабостью, раздражительностью, подавленным настроением, снижением работоспособности, чувством голода, тремором рук и головокружением. При лабораторном исследовании только при крайне тяжелых вариантах заболевания диагностируется гипогликемия.

Нарушение липидной функции печени при печеночно-клеточной недостаточности проявляется снижением синтеза сложных липидов, в том числе холестерина. При этом клинически это проявляется значительной потерей веса пациентами. При лабораторном исследовании определяется гипохолестеринемия (менее 3,9 ммоль/л).

Нарушение пигментной функции печени при печеночно-клеточной недостаточности связано с нарушениями конъюгации непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой, транспорте его через клеточную мембрану гепатоцита и обратном возврате в кровь конъюгированного билирубина, что приводит к развитию паренхиматозной желтухи. Клинически это проявляется желтым окрашиванием кожи, слизистых оболочек и склер.

Нарушение обезвреживающей функции печени при печеночно-клеточной недостаточности связано с потерей гепатоцитами способности задерживать и обезвреживать токсичные вещества (аммиак, мочевую кислоту, кетоны, фенолы, индол и др.). Чаще всего нарушение обезвреживающей функции печени регистрируется у пациентов с циррозами печени, тяжелыми формами хронического гепатита, отравлениями гепатотропными ядами (ядовитыми грибами, четыреххлористым углеродом, нитратами толуола, тетрахлорэтаном, сульфаниламидами), при нерациональном применении диуретиков. У пациентов с нарушением обезвреживающей функции печени диагностируются: желтуха (связанная с неспособностью гепатоцитов метаболизировать билирубин), сосудистые звездочки (на шее, лице, плечах, кистях и спине, на слизистых оболочках носа, рта) размером до 0,5-1 см в виде пульсирующих ангиом, от которых лучеобразно разветвляются мелкие сосудистые веточки, симметричное покраснение ладоней (печеночные ладони) и подошв, малиновый язык, имеющий гладкую поверхность (печеночный язык). У мужчин в ряде случаев обнаруживается одностороннее или двухстороннее увеличение молочных желез (гинекомастия) и женский тип оволосения (нарушение роста волос на груди, подбородке, животе), а у женщин замедляется рост волос в подмышечных областях и на лобке. У пациентов с синдромом большой печеночно-клеточной недостаточности регистрируется печеночный запах изо рта, нарушение психики, появляются двигательные расстройства являющиеся признаками энцефалопатии и печеночной комы.

Синдром портальной гипертензии (повышение давления в бассейне воротной вены) развивается при нарушении кровотока различной этиологии и локализации (в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене). Различают портальную гипертензию как пресинусоидальную внепеченочную (тромбоз портальной и селезеночной вен), печеночную (саркоидоз, шистосомоз), синусоидальную (цирроз печени, печеночный фиброз) и постсинусоидальную (веноокклюзионная болезнь). Синдром портальной гипертензии обусловлен длительным повышением давления в системе воротной вены, поступлением в печень через v.p. 75% крови. При данном синдроме внутрипортальное давление достигает 120-180 мм вод. ст., при этом повышение давления в воротной вене приводит к нарушению портального кровообращения, оттоку крови через портокавальные анастомозы. В свою очередь вены, участвующие в формировании портокавальных анастомозов, расширяются и истончаются, что приводит к пищеводным, желудочным и прямокишечным кровотечениям. Кроме того отмечается диффузия белковой части крови в свободную брюшную полость; увеличение содержания антидиуретического гормона альдостерона, задержка в организме Na и появление асцита. Клинически выделяют три стадии синдрома портальной гипертензии (таблица 47).

Основной причиной отечно-асцитического синдрома (асцита) является повышение гемодинамического давления в системе воротной вены, результатом чего является пропотевание плазмы через сосудистую стенку, что приводит к гипоальбуминемии. Кроме того происходит повышение секреции аль-

достерона, снижение его инактивации в гепатоцитах, что способствует задержке натрия и повышению осмолярности тканей.

Таблица 47. Характеристика синдрома портальной гипертензии

Стадии	Характеристика
Компенсированная	Умеренное повышение портального давления, компенсированное внутрипеченочное кровообращение, спленомегалия с гиперспленизмом или без него
Субкомпенсированная	Высокое портальное давление, спленомегалия, варикозное расширение вен желудка, пищевода, иногда кровотечения, значительные нарушения в портопеченочном кровообращении;
Декомпенсированная	Спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением, асцит, выраженные нарушения в портопеченочном и центральном кровообращении

Синдром спленомегалии является результатом портальной гипертензии, системной гиперплазии ретикулогистиоцитарной ткани селезенки, отложения гемосидерина и увеличения числа артериовенозных шунтов. При синдроме гиперспленизма происходит депонирование и усиленное разрушение эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. При данном синдроме тормозится костномозговое кроветворение, развивается иммунная цитопения. Возникновение данного синдрома является прогностически неблагоприятным признаком. Необходимо отметить, что гиперспленизм диагностируется преимущественно при исследовании крови пациента, так как признаками его являются анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Как правило, данный синдром развивается при наружных и внутренних кровотечениях.

Мезенхимально-воспалительный синдром представляет собой комплекс клинико-лабораторных симптомов, связанных с активацией ретикулогистиоцитарной (мезенхимальной) системы печени. Развитие данного синдрома обусловлено взаимодействием поступающих в печень антигенов с мезенхимальной системой, результатом чего являются различные нарушения в системе иммунитета, поддерживающие воспаление. Необходимо подчеркнуть, что стимуляция антигенами происходит не только клеток мезенхимальной системы печени. Однако при целом ряде заболеваний печени именно печеночному компоненту (купферовские клетки и др.) указанных событий принадлежит основная роль, при этом большое значение имеет антигенная стимуляция лимфоцитрано-плазматических и макрофагальных элементов, входящих в инфильтраты печени, прежде всего, портальных трактов. Таким образом, мезенхимально-воспалительный синдром – результат процессов сенсибилизации иммунокомпетентных клеток и активации фагоцитов печени в ответ на антигенную стимуляцию, являясь сложной биологической реакцией приспособительного характера, направленной на устранение патогенных воздействий. Мезенхимально-воспалительный синдром характеризуется изменениями осадочных реакции (тимоловой и сулемовой пробы), повышением уровня нимуноглобулинов, появлением антител к тканевым и клеточным

элементам (нуклеарные, гладкомышечные, митохондриальные),  $\beta$ -2-микроглобулина, оксипролин-пролина, проколлагена – III -пептида.

Синдром цитолиза характеризуется комплексом лабораторных показателей, указывающих на активность патологического процесса в печени, связанного с разрушением гепатоцитов. Данный синдром возникает при разрушении гепатоцитов и нарушении проницаемости их клеточных мембран (оболочка гепатоцитов становится проницаемой для внутриклеточных ферментов). Лабораторными критериями в установлении данного синдрома являются: увеличение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, активности гаммаглутамилтрансферазы, активности глутаматдегидрогеназы, повышение активности сорбитдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы.

Синдром малых признаков состоит из симптомов, характерных для развития злокачественных опухолей печени. При данном синдроме основными клиническими признаками являются недомогание, повышенная утомляемость, уменьшение массы тела, потливость, нередко лихорадка за счет опухолевой интоксикации.

Астено-вегетативный синдром диагностируется у пациентов с заболеваниями печени при появлении слабости, повышенной утомляемости, снижении трудоспособности, развитии нервозности и ипохондрии.

Геморрагический синдром у пациентов с заболеваниями печени характеризуется носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, кожными геморрагиями, геморроидальными кровотечениями, кровотечениями из расширенных вен пищевода.

В совокупности диагностика основных синдромов при заболеваниях печени основывается на клинико-лабораторных данных (таблица 49).

Важной составляющей многих синдромов, развивающихся при хронических заболеваниях печени, является фиброз печени. Фиброз печени представляет собой замену функциональной печеночной ткани соединительной, что ограничивает выполнение необходимых функций. Подобная замена происходит при длительных воспалительных процессах в печени. Причинами развития фиброза печени могут быть различные факторы, но чаще всего данная патология развивается при:

- вирусных гепатитах D, C, B;
- цитомегаловирусной инфекции;
- инфекционном мононуклеозе (вирус Эпштейн-Барра);
- алкогольном гепатите;
- токсическом гепатите (при поражении ядами, химикатами);
- иммунных заболеваниях;
- аутоиммунном гепатите;
- первичном билиарном циррозе (при поражении желчевыводящих путей);
- первичном склерозивном холангите (рубцовая ткань в желчных путях);
- внепеченочной обструкции (закупорка желчных каналов);



- длительном приеме лекарственных средств (противоопухолевые, антиревматические, ретиноиды);
- портальной гипертензии (при высоком давлении в воротной вене);
- венозном застое в печени;
- нарушении метаболизма.

Таблица 48. Клинико-лабораторные критерии основных синдромов при поражении печени

Синдромы	Клинико-лабораторные критерии
<b>Цитолитический</b>	Желтуха, повышение температуры тела, яркие внепеченочные знаки) + (билирубин ↑(конъюгированный и неконъюгированный), АЛТ ↑, АСТ ↑, ЛДГ ↑ (ЛДГ 4↑, ЛДГ 5↑), сорбитдегидрогеназа ↑, железо↑.
<b>Печеночно-клеточная недостаточность</b>	Слабость, уменьшение массы тела, печеночная энцефалопатия + альбумины ↓, протромбин ↓, холестерин ↓, холинэстераза ↓.
<b>Иммуновоспалительный</b>	Лихорадка, артралгии, васкулиты, лимфоаденопатия, спленомегалия + , γ глобулины ↑, IgG ↑, IgM ↑, антитела к ДНК ↑, антитела к актину ↑, LE клетки ↑.
<b>Холестатический</b>	Зуд кожи, желтуха, ксантелазмы, остеопатии + билирубин конъюгированный ↑, β липопротеиды, γ ГТП ↑, щелочная фосфатаза↑.
<b>Астенический</b>	Немотивированная слабость, быстрая утомляемость
<b>Диспепсический</b>	Сниженный аппетит, чувство переполнения в эпигастрии, вздутие живота.
<b>Болевой</b>	Тупые боли, чувство тяжести в правом подреберье

Фиброз печени имеет множество разновидностей в зависимости от места локализации патологического процесса в разных отделах печени (таблица 50).

Клиническое и функциональное значение фиброза определяется рядом положений:

- нарастание давления в синусоидах, прогрессирование портальной гипертензии, шунтирование крови (сброс крови из приносящих сосудов в печеночные вены);
- нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью в синусоидах (капилляризация синусоидов);
- нарушение архитектоники печени, прогрессирование хронического заболевания печени в сторону цирроза;
- сужение спектра и снижение эффективности лечебных мероприятий.

Таким образом, фиброз печени относится к тяжелым повреждениям органа, приводящим к значительным изменениям в функциональности печени, что проявляется соответствующей клинической картиной:

- появляется желтуха, за счет затрудненного оттока желчи;
- расширяются, переполненные кровью венозные магистральи передней брюшной стенки;
- развивается слабость капилляров, проявляющаяся образованием сосудистых звездочек на кожных покровах;

- увеличивается печень в размерах;
- наблюдается выраженная отечность тканей, при этом отклонение хорошо видно в районе стоп нижних конечностей;
- в ряде случаев развивается асцит.

Таблица 49. Характерные особенности фиброза печени

Вид фиброза печени	Причины и характер поражения печени
<b>Очаговый</b>	Возникают рубцы в отдельных узелках печени, характерен для начальной стадии фиброза печени
<b>Перигепатоцеллюлярный</b>	Изменения происходят в гепатоцитах. Основными причинами являются: алкогольное отравление, сифилис и др.
<b>Зональный центральный</b>	Появляются соединительные септы у центральных вен печени.
<b>Мультилобулярный</b>	В некоторых долях печени происходит некроз паренхимы.
<b>Мостовидный</b>	Между сосудами печени образуются соединительные септы, которые могут оставаться как неполными, так и полными, формируются псевдодольки (дублирование долек).
<b>Передуктулярный некроз</b>	Характеризуется воспалением и сужением внутри- и внепеченочных желчных путей.
<b>Перивенулярный</b>	Развивается вследствие алкогольной болезни печени, или же из-за употребления наркотиков. При развитии данного вида фиброза, процесс заболевания расплывается по центральной вене печени, утолщая ее стенки.
<b>Врожденный</b>	Очень тяжелый процесс, вызывает не только проблемы с печенью, но и с сосудами, и желчными протоками.

Необходимо отметить, что фиброз печени развивается медленно, начальные стадии протекают без специфических признаков, что существенно усложняет диагностику.

Для оценки тяжести и степени активности печеночного фиброза используется много шкал. Однако общепризнанной остается шкала METAVIR (МЕТАВИР), базирующая исключительно на данных биопсии печени. Шкала является международным стандартом для оценки состояния печени у лиц страдающих хроническим гепатитом С (таблица 50).

Таблица 50. Шкала METAVIR

Описание фиброза	Стадии
Нет фиброза	F <sub>0</sub>
Фиброз только портальных трактов	F <sub>1</sub>
Фиброз портальных трактов + единичные септы	F <sub>2</sub>
Фиброз портальных трактов + множественные септы без цирроза	F <sub>3</sub>
Цирроз	F <sub>4</sub>

Для оценки выраженности фиброза печени в клинической практике применяется фиброТест. ФиброТест является комплексным методом диагностики, состоящим из специальных расчетных тестов, что позволяет оценить степень гистологической активности воспалительного процесса в печеночной

ткани. ФиброТест помогает в оценке выраженности фиброзного перерождения печени, интенсивности воспалительных и некротически-воспалительных процессов в печеночных тканях на всех стадиях развития патологии печени. В ФиброТесте печени используют два расчетных алгоритма, анализирующих результаты шести биохимических маркеров крови:

- альфа2-макроглобулины (определяются методом иммунотурбидиметрии);
- гаптоглобин (определяют методом иммунотурбидиметрии);
- аполиipoprotein A1 (определяют методом иммунотурбидиметрии);
- гамма-глутамилтрансферазы (используют кинетические колориметрические тесты);
- общие показатели билирубина (применяют колориметрические методы с диазореагентами –DPD);
- АЛТ (оценивают используя кинетический UV-тест с DGKC).

Существует несколько разновидностей теста, которые для удобства оценки их клинической значимости сгруппированы в два комплекса: Фибро/Акти Тест и Фибро Макс (таблица 51).

В связи с тем, что ФиброТест печени помогает только в оценке степени фиброзного перерождения печеночной паренхимы, дополнительно в комплексе с ФиброТестом выполняют исследования с применением Актитеста, позволяющего проанализировать степень тяжести некротически-воспалительных процессов. Оценку результатов ФиброТеста печени осуществляют в соответствии с полом и возрастом пациента. Алгоритмы вычисления степени фиброзов с использованием ФиброТеста определены и рассчитаны в клинических испытаниях, позволивших оценить эффективность и точность. При правильном выполнении метода, точность достигает от 95 до 99%. Все три теста ФиброТест, ФиброМакс и СтеатоСкрин применяют для оценки степени фиброза и активности воспалительного процесса. При этом ФиброМакс и СтеатоСкрин позволяют оценить степень печеночного стеатоза. Для всех исследований используют сыворотку крови.

Основными показаниями к проведению исследования с указанными тестами является наличие у пациентов:

- гепатита с хроническим течением (С или В);
- хронического гепатита в сочетании с ВИЧ-инфекцией;
- жировых дистрофий печени или гепатоза неалкогольного генеза;
- стеатозов или стеатогепатитов алкогольной этиологии;
- поражения печени на фоне сахарного диабета, ожирения, увеличения содержания холестерина и триглицеридов в крови, повышенного артериального давления и т.д.

Несмотря на то, что ФиброТест печени относится к нетравматичным методам диагностики, он имеет ограничения к применению, из-за возможности получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Основными ограничениями для проведения теста являются:

- высокое содержание холестерина и триглицеридов (гиперлипидемия и гипертриглицеридемия) в сыворотке крови;

- не проводится исследование в сыворотках крови с гемолизом.

Таблица 51. Характеристика ФиброТестов

Название		Предназначение
<b>Фибро/Акти Тест</b>	Непосредственно Фибро Тест	Определение наличия и степени фиброза
	Акти Тест	Активность некроза и вызванного им воспалительного процесса в ткани печени
<b>Комплекс тестов Фибро Макс</b>	Фибро Тест	Определение наличия и степени фиброза
	Стеато Тест	Наличие и степень стеатоза (жировой дистрофии) печени.
	Эш тест	Определение алкогольного стеатогепатита
	Нэш Тест	Определение неалкогольного стеатогепатита у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, пациентов с сахарным диабетом

Кроме того исследование не информативно:

- при малярийных приступах;
- в случаях лечения пациентов рибавирином и азатиоприном (острые гепатиты, поражения печени лекарственного или аутоиммунного происхождения, суперинфекция при гепатитах);
- при обширных печеночных некрозах;
- при острых бронхолегочных и мочеполовых инфекционных заболеваниях;
- при острых холестазах на фоне желчекаменной болезни.

На результаты исследования может влиять наличие у пациента протезов в клапанном аппарате сердца, наследственных гипербилирубинемий доброкачественного характера, прием пациентами протеазных ингибиторов при лечении ВИЧ-инфекции, прием лекарственных средств, приводящих к повышению уровня печеночных ферментов.

В тоже время ФиброТест печени может применяться для обследования пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, у пациентов с трансплантированной почкой. Необходимо отметить, что при изолированном повышении только одного показателя, расшифровку ФиброТеста необходимо проводить в комплексе с другими анализами, в особенности, в ситуациях, когда:

- показатели гаптоглобина ниже 0,12 г на литр, несмотря на отсутствие гемолиза;
- показатели гаптоглобина выше 3,2 грамма на литр, несмотря на отсутствие острых воспалений или сепсиса;
- значения трансаминаз превышает 622 МЕ на литр, несмотря на отсутствие острых гепатитов;
- билирубин превышает 30 мкмоль на литр и ГГТ ниже 50 МЕ на литр и диагностирован у пациентов синдром Жильбера;

- имеет место изолированное повышение у пациентов альфа<sub>2</sub> макроглобулинов выше 5,0 грамм на литр.

В оценках результатов исследования с применением ФиброТеста используются два специфических расчетных алгоритма:

- непосредственно ФиброТест, оценивающий тяжесть печеночного фиброза у пациентов по шкалам МЕТАВИР по стадиям F0-F4;

- АктиТест, оценивающий тяжесть некротически-воспалительных процессов у пациентов по шкалам МЕТАВИР по стадиям A0-A3.

В последнее время широко применяются новые инструментальные методы обследования пациентов с поражениями печени, в частности эластометрия. Эластометрия или фибросканирование печени предназначена для оценки степени фиброза печени (по классификации Метабир) в течение 5-10 минут по эластичности печеночной ткани (таблица 52). Эластичность или плотность печени является сравнительно точным физическим параметром, которая выражается в килоПаскалях (кПа). При этом измерение производится в десятках точек, что, несомненно, создает возможность оценить значительную область. При этом степень эластичности, отражающую степень фиброза, определяют с помощью прибора, что исключает субъективизм в оценке результата. Эластография – третий, после В-метода и доплерографии, современный ультразвуковой метод диагностики, позволяющий получить сравнительно объективную информацию о жесткости нормальных и патологических тканей.

Таблица 52. Эластографические показатели в сопоставлении с классификацией METAVIR

Стадии фиброза печени	Среднее значение, кПа	Интервал средних значений, кПа
F0	5,2	3,9-6,5
F1	6,4	4,8-8,0
F2	8,5	6,3-10,7
F3	10,8	8,1-13,5
F4	24,6	18,5-30,7

Максимальная диагностическая точность эластометрии и фибротеста отмечается у пациентов со стадией фиброза печени F3 и F4, что сопоставимо с результатами полуколичественной оценки фиброза (по гистологической шкале классификации Metavir).

Несомненно для синдромальной и этиологической диагностики заболеваний печени в большинстве случаев большая роль отводится КТ, МРТ и пункционной биопсии печени.

## 7.2. Острая печеночная недостаточность

Одним из тяжелых быстро прогрессирующих состояний в клинике инфекционных заболеваний является острая печеночная недостаточность. Дан-

ный синдром относится к угрожающим жизни пациента состоянию. Основным патогенетическим механизмом при острой печеночной недостаточности является некроз паренхимы печени. При развитии острой печеночной недостаточности происходит потеря функции печени на 80-90%, причем у пациентов с данным синдромом достаточно быстро (в течении нескольких дней, реже недель) развивается энцефалопатия, коагулопатия и геморрагический синдром.

Если синдром острой печеночной недостаточности развивается у пациентов с вирусными гепатитами, то, как правило, ему предшествует продромальный период, основными симптомами которого являются тошнота, рвота, желтуха. В ситуациях развития данного синдрома при токсическом воздействии некоторых лекарственных средств (в частности парацетамола) или отравлении ядовитами грибами продромальный период может отсутствовать. В настоящее время нередко синдром острой печеночной недостаточности осложняется развитием полиорганной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, что существенно ухудшает прогноз. В существующей классификации синдрома острой печеночной недостаточности выделяется ряд клинических вариантов, в зависимости от времени развития основных симптомов (таблица 53). Прогноз исхода синдрома острой печеночной недостаточности значительно хуже при гиперостром варианте, в связи с быстрым нарастанием отека и набухания головного мозга.

Таблица 53. Клинические варианты острой печеночной недостаточности

Вариант	Характеристика
Гиперострый	Энцефалопатия развивается в течение семи дней после появления желтухи
Острый	Развивается с интервалом от 8 до 28 дней между появлением желтухи и развитием энцефалопатии
Подострый	Энцефалопатия развивается через 4 - 12 недель после появления желтухи

Острая печеночная недостаточность может развиваться как у пациентов с хроническими заболеваниями печени, так и при первичном, остром поражении. Необходимо отметить, что хронические заболевания печени и хроническая печеночно-клеточная недостаточность встречаются чаще, чем острая печеночная недостаточность. Развитие острой печеночной недостаточности на фоне существующей хронической печеночно-клеточной недостаточности чаще происходит у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом (при циррозе печени), с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, при чрезмерным употреблением алкоголя, при применении гепатотоксичных лекарственных средств, нерационально проводимой диуретической терапии. Необходимо отметить, что острая печеночная недостаточность не частое состояние (в Великобритании регистрируется приблизительно 400 случаев в год, в США приблизительно 2800 случаев в год). Чаще всего острая печеночная недостаточность развивается у пациентов

с вирусными гепатитами (гепатит В, D). Однако целый ряд факторов может способствовать развитию синдрома острой печеночной недостаточности:

- гепатиты А, В, С, D, Е;
- herpes simplex;
- cytomegalovirus;
- при приеме лекарственных средств (парацетамол и другие НПВС, противотуберкулезные лекарственные средства);
- употребление наркотиков (кокаин, экстази);
- при отравлении алкоголем, суррогатами алкоголя;
- при отравлении ядовитыми грибами;
- при синдроме Бадда-Киари;
- при беременности;
- при болезни Вильсона-Коновалова;
- при HELLP-синдроме;
- при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

В клинической картине острой печеночной недостаточности можно выделить два основных синдрома (таблица 54). Кроме изложенных в таблице 50 основных синдромов при острой печеночной недостаточности важное значение имеют отёк-набухание головного мозга, геморрагический синдром, острая почечная недостаточность, присоединение гнойно-септической инфекции и развитие болевого синдрома.

Крайне важным является раннее установление развивающейся острой печеночной недостаточности, где ведущее значение имеет клиническая диагностика (определение указанных клинических синдромов). Несвоевременная диагностика острой печеночной недостаточности имеет катастрофические последствия для пациента.

Основными принципами лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью являются:

1. Устранение этиологического фактора заболевания печени;
2. Устранение триггерных и отягощающих факторов – остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т. д.
3. Санация кишечника (требуется для удаления азотсодержащих субстанций). Особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее применение лактулозы (300 мл на 700 мл воды).
4. Диета. Белок в рационе пациента должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка должно быть не менее 60 г/сут (на 2–3-й стадиях ПЭ). Калорийность пищи (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме.

Способность пищевых волокон стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снижать проницаемость кишечной стенки, а также адсорбировать токсические субстанции, позволяет их применять для уменьшения степени бактериальной транслокации у пациентов и соответственно для профилактики спонтанного бактериального перитонита.

Таблица 54. Клинические особенности острой печеночной недостаточности

Синдромы		Проявление
<b>Синдром массивного некроза печени</b>		Нарастающая общая слабость, анорексия, постоянная тошнота, периодическая рвота, повышение температуры тела, нарастание желтухи, появление специфического сладковато-приторного («печеночного») запаха, уменьшение размеров печени (симптом «пустого подреберья»), лейкоцитоз в общем анализе крови (лейкемоидная реакция), повышение СОЭ, снижение протромбинового индекса до 50% и ниже, нарастание уровня общего билирубина (за счет непрямой фракции) на фоне снижения уровня АЛТ (синдром билирубино-ферментной диссоциации)
<b>Синдром энцефалопатии</b>	Стадия 1	Сонливость, нарушение ритма сна, снижение внимания, трудность концентрации, мелкокоразмашистый тремор, изменение почерка
	Стадия 2	Летаргия или апатия, забывчивость, дезориентация, неадекватное поведение, астериксис, атаксия
	Стадия 3	Сомноленция, дезориентация, агрессия, глубокая амнезия, астериксис, повышение рефлексов, спастичность
	Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль, арефлексия, потеря тонуса

5. Медикаментозная терапия включает применение лактулозы, орнитин-аспартата (способствуют связыванию аммиака) и антибиотиков (для подавления аммониепродуцирующей флоры). Лактулоза назначается 2–3 раза в сутки, дозировка препарата индивидуальна (в качестве простого, но надежного критерия эффективности можно рассматривать увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки). Стандартная схема применения L-орнитин-L-аспартат предусматривает внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г/сут. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способов. При побочном действии бензодиазепинов назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов – флумазенил. Лекарственное средство применяется внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния – перорально в дозе 50 мг/сут (необходимо отметить кратковременный эффект при его использовании). С целью коррекции аминокислотного равновесия при развитии печеночной энцефалопатии показано энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью



для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге (рекомендуемая доза - 0,3 г/кг/сут).

Антибиотики применяются в лечении с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры (чаще всего применяют цефалоспорины III поколения).

### **7.3. Гепаторенальный синдром**

Гепаторенальный синдром - это форма почечной недостаточности, которая развивается у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени ( острая и хроническая печеночная недостаточность, цирроз печени с портальной гипертензией ) и в отсутствии почечной патологии (хронические заболевания почек, обструкция мочевыводящих путей, прием нефротоксических препаратов). При этом гепаторенальный синдром значительно чаще является осложнением у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.

В настоящее время выделяют два типа гепаторенального синдрома.

#### ***Гепаторенальный синдром I типа:***

- возникает у пациентов с острой печеночной недостаточностью или алкогольным циррозом печени.

- может диагностироваться у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом (20-25%), у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (10%), при удалении большого количества жидкости при парацентезе без введения альбумина (15%).

При гепаторенальном синдроме I типа почечная недостаточность как правило развивается в течение 2 недель. Основными критериями диагностики гепаторенального синдрома I типа, является содержание сывороточного креатинина выше 2,5 мг/дл (221 мкмоль/л); увеличение показателей остаточного азота в сыворотке крови и снижение скорости клубочковой фильтрации на 50% от исходной (до суточного уровня менее 20 мл/мин). Кроме того могут обнаруживаться гипонатриемия и другие электролитные нарушения. Прогноз при данном виде гепаторенального синдрома не благоприятный (без лечения смерть наступает в течение 10-14 дней).

#### ***Гепаторенальный синдром II типа:***

- возникает у пациентов с меньшей выраженностью поражения печени, чем при гепаторенальном синдроме I типа;

- может быть следствием рефрактерного асцита.

Для гепаторенального синдрома II типа характерно более медленное развитие почечной недостаточности. Средние сроки летальности составляют 3-6 месяцев.

В развитие гепаторенального синдрома важное значение имеет снижение клубочкового кровотока вследствие констрикции сосудов почек при дилатации сосудов органов брюшной полости. У пациентов с поражением печени при повышении уровня вазодилататоров (оксид азота, простагландин, глюкагон) и снижении активации калиевых каналов развивается системная

вазодилатация со снижением артериального давления. Особенно данный процесс характерен для цирроза печени с осложнениями, когда снижение артериального давления с дефицитом кровоснабжения способствует выбросу вазоконстрикторов, что приводит к стойкому спазму сосудов почек. В свою очередь системная гипотензия обуславливает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение уровня антидиуретического гормона и в конечном счете спазм эфферентных артериол клубочков.

Основными предикторами развития гепаторенального синдрома являются:

- напряженный асцит;
- быстрый рецидив асцита после парацентеза;
- спонтанный бактериальный перитонит;
- интенсивная диуретическая терапия;
- снижение содержания натрия в моче при ее малом объеме;
- повышение уровня креатинина, азота и мочевины в крови при осмолярности крови ниже, чем мочи;
- прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации;
- гипонатриемия, высокий уровень ренина плазмы крови и отсутствие гепатомегалии.

Необходимо отметить, что развитие гепаторенального синдрома возможно при острой печеночной недостаточности, однако большинство случаев связано с хроническими заболеваниями печени. В связи с этим важными критериями диагностики являются: появление у пациентов слабости, нарушения сознания, желудочно-кишечных кровотечений, периферических отеков при наличии асцита и телеангиоэктазий.

Для гепаторенального синдрома характерно: печеночная недостаточность, систолическая артериальная гипотензия и почечная недостаточность. Пациентов с гепаторенальным синдромом беспокоят слабость, повышенная утомляемость, дисгевзия (извращение вкуса). При этом объем суточной мочи как правило не превышает 500 мл/сутки и не увеличивается при применении диуретиков и инфузионной терапии.

Для диагностики гепаторенального синдрома возможно использование критериев International Ascites Club при условии исключения патологии почек (таблица 55). В диагностике гепаторенального синдрома главным образом учитываются основные критерии, причем, всегда необходимо исключить другие причины острого повреждения почек. Как правило, биопсия почек не требуется т.к. изменений в почках не обнаруживается и она довольно плохо переносится пациентами с гепаторенальным синдромом.

Из лабораторных показателей в диагностике гепаторенального синдрома высокую специфичность имеют уровень и клиренс креатинина. Однако необходимо отметить, что у пациентов с печеночной недостаточностью и асцитом в ряде случаев уровень креатинина может быть в пределах нормы или незначительно повышен, несмотря на сильно сниженную скорость клубочковой фильтрации, которая у таких пациентов вторична по отношению к низкой эндогенной продукции креатинина, вследствие сниженного питания и

уменьшения мышечной массы. В свою очередь уровень азота мочевины не является надежной оценкой низкой скорости клубочковой фильтрации при гепаторенальном синдроме, т.к. он может быть аномально низким вследствие уменьшения синтеза в печени или низкого потребления белка. К тому же желудочно-кишечное кровотечение способствует повышению уровня азота мочевины в крови.

В качестве дополнительного теста в целях дифференциальной диагностики гепаторенального синдрома (особенно у пациентов с гепатитом В и С) необходимо провести определение уровня криоглобулинов, т.к. почечная недостаточность может развиваться вследствие криоглобулинемии. При этом диагностика смешанной криоглобулинемии заключается в обнаружении криоглобулинов в сыворотке крови (уровень криокрита более 1%). В таких ситуациях проведенная терапия основного заболевания приводит к изменению течения почечной недостаточности.

Таблица 55. Критерии гепаторенального синдрома

Критерии	Показатели
<b>Основные</b>	<p>Хроническое или острое поражение печени с почечной недостаточностью и портальной гипертензией.</p> <p>Низкая скорость клубочковой фильтрации (сывороточный креатинин более 225 мкмоль/л или клубочковая фильтрация по креатинину менее 40 мл/минуту в течение суток) при отсутствии диуретической терапии.</p> <p>Отсутствие шока, текущей бактериальной инфекции (мочевыводящих путей), потери жидкости (включая желудочно-кишечное кровотечение), не использование нефротоксических лекарственных средств.</p> <p>Не достигается стойкого улучшения почечной функции (снижение креатинина до 0,125 ммоль/л и менее или возрастание клубочковой фильтрации до 40 мл/мин. или более) после прекращения диуретической терапии и внутривенного введения 1,5 л жидкости (изотонического раствора натрия хлорида).</p> <p>Протеинурия менее 500 мг/сутки.</p> <p>Отсутствие признаков обструкции мочевыводящих путей или заболеваний почек по данным УЗИ.</p>
<b>Дополнительные</b>	<p>Суточный диурез менее 500 мл/сутки.</p> <p>Содержание натрия в моче менее 10 ммоль/л.</p> <p>Осмолярность мочи выше, чем плазмы.</p> <p>Количество эритроцитов менее 50 в поле зрения при микроскопии осадка мочи.</p> <p>Содержание натрия в крови менее 130 ммоль/л.</p>

Несмотря на то, что степень печеночной недостаточности не коррелирует с развитием гепаторенального синдрома, определение протромбинового времени у данной категории пациентов необходимо для отнесения пациентов с циррозом печени к той или иной категории по шкале Чайлд-Пью.

В качестве скринингового теста для оценки степени задержки натрия возможно измерение уровня натрия и креатинина в моче, что может помочь в дифференциации гепаторенального синдрома и преренальной азотемии вследствие патологии почек. При низком натрии в моче пациенты имеют

большой риск развития гепаторенального синдрома. В тоже время у ряда пациентов наблюдается высокая экскреция натрия с мочой, что не позволяет использовать этот маркер как надежный в диагностике гепаторенального синдрома.

У некоторых пациентов с печеночной недостаточностью развивается "гипонатриемия разведения" или "диллюционная гипонатриемия" в следствии увеличения выброса вазопрессина в ответ на снижение кровоснабжения почек. При этом клинически значимая протеинурия ( $> 500$  мг/дл) указывает на почечную недостаточность, вызванную тубулярным некрозом или повреждением клубочков, а не на гепаторенальный синдром.

Кроме того, микроскопическая гематурия делает диагноз гепаторенальный синдром сомнительным и предполагает наличие клубочковой патологии. Наличие в моче клеток почечных канальцев (кубический эпителий) и/или цилиндров в большей степени указывают на острый тубулярный некроз. У пациентов с гепаторенальным синдромом концентрационная способность почек сохраняется и осмолярность мочи, как правило, выше, чем плазмы. Однако в ряде случаев осмотическое давление может уменьшаться при прогрессировании почечной недостаточности.

Лечение заключается в коррекции имеющихся гемодинамических нарушений (системная вазодилатация и почечная вазоконстрикция). При развитии гепаторенального синдрома основным методом лечения является трансплантация печени. Для выполнения подобного мероприятия необходимо проведение эффективной альтернативной терапии, способной увеличить шансы выживания пациентов с гепаторенальным синдромом до трансплантации. С этой целью используют лекарственные средства с сосудосуживающим эффектом, трансюгулярное наложение внутripеченочного портосистемного шунта и некоторые методы экстракорпоральной детоксикации.

Пациентам ограничивают потребление натрия до 2 г/сутки и потребление белка, в особенности при развитии печеночной энцефалопатией. Проводятся мероприятия по устранению факторов, спровоцировавших гепаторенальный синдром (инфекция, гиповолемия, отравление и др.). Назначаются диуретики. Вводится альбумин, в первые сутки 1 г/кг, затем - 20-50 мг/день, а также кристаллоидные растворы - 1-1,5 л/сутки. Пациентам с гепаторенальным синдромом обязательно назначают вазоконстрикторы (терлипрессин, допамин, норадреналин, мидодрин, октреотид). При перспективе проведения трансплантации печени проводится экстракорпоральный альбуминовый диализ.

Если ренальная дисфункция обусловлена инфекционным процессом, показана антибактериальная терапия. При выявлении в асцитической жидкости полиморфноядерных лейкоцитов, в количестве равном или более  $250$  клеток/ $\text{мм}^3$  ( $0,25 \times 10^9/\text{л}$ ) препаратами выбора являются цефалоспорины третьего поколения. Контрольное исследование асцитической жидкости, с целью определения эффективности антибактериальной терапии, проводится через 48 часов.

Летальность при гепаторенальном синдроме без применения вазоконстрикторов близка к 100%, при этом средняя продолжительность жизни при гепаторенальном синдроме I типа составляет 1-1,7 недель, а II типа - 3-6 месяцев.

Терапия с применением альбумина с терлипрессином эффективна в 60-75% случаев у пациентов с гепаторенальным синдромом I типа при классе тяжести цирроза печени А по Чайлд-Пью, а при гепаторенальном синдроме II типа обычно выживают практически все пациенты. Необходимо отметить, что наиболее эффективным методом лечения гепаторенального синдрома I типа является трансплантация печени (5-летняя выживаемость - 60%). После шунтирующих операций средний срок выживаемости пациентов с гепаторенальным синдромом не превышает 2-4 месяца.

С целью профилактики развития гепаторенального синдрома проводятся мероприятия по предупреждению возникновения инфекционных осложнений у пациентов с печеночной недостаточностью, в особенности у пациентов с циррозом печени. Назначаются антибактериальные лекарственные средства пациентам, перенесшим эпизоды желудочно-кишечных кровотечений, а также при развитии спонтанного бактериального перитонита. При проведении парацентеза пациентам с асцитом на каждый литр удаленной асцитической жидкости вводят внутривенно 6-8 г альбумина. Крайне важным является осторожное применение диуретической терапии у пациентов с асцитом.

У пациентов с любыми заболеваниями печени необходимо ограничивать применения нефротоксичных лекарственных средств (НПВС, аминогликозидов, ингибиторов АПФ, дипиридамола), рентгеноконтрастные препараты.

#### **7.4. Острые и хронические вирусные гепатиты**

Вирусные гепатиты (ВГ) являются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Это определяется как их повсеместным распространением, так и высоким уровнем заболеваемости. Согласно расчетным данным ВОЗ, сотни миллионов человек в мире инфицированы гепатотропными вирусами. Последнее десятилетие, с одной стороны, характеризовалось новейшими достижениями в молекулярной биологии, вирусологии, генной инженерии, что позволило открыть новые гепатотропные вирусы, более детально изучить патогенез, значительно усовершенствовать систему диагностики и разработать новые подходы к противовирусной терапии и специфической профилактике вирусных гепатитов. С другой стороны, в Республике Беларусь происходило изменение этиологической структуры вирусных гепатитов вследствие влияния нескольких процессов: подверженного резким колебаниям уровня заболеваемости гепатитом А, уменьшением заболеваемости гепатитом В, введения методов диагностики и регистрации гепатита С, возникновения и прогрессирующего увеличения числа микст-гепатитов, улучшения диагностики и регистрации хронических гепатитов. Уже в 80-е годы

прошлого века Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила вирусные гепатиты в перечень наиболее опасных инфекционных заболеваний, для борьбы с которыми требуется объединение усилий служб здравоохранения всего мирового сообщества. По сведениям ВОЗ, смертность от заболеваний печени за последние двадцать лет увеличилась вдвое. На сегодняшний день известно минимум шесть вирусов, которые вызывают эти заболевания. Они обозначаются латинскими буквами А, В, С, D, Е и G. В настоящее время ведутся исследования еще по нескольким возбудителям, пока они не входят в официальный лист вирусных гепатитов.

Наиболее актуальной проблемой здравоохранения любой страны являются хронические гепатиты. Современная классификация хронических гепатитов, разработанная совместно гепатологами Европы и США (таблица 56) основана на определении степени активности (оценка тяжести) и стадии (оценка прогрессирования) заболевания.

Для оценки тяжести хронического гепатита наиболее широко используется индекс гистологической активности Кноделя, имеющий четыре компонента, каждый из которых оценивается по балльной системе (таблица 57). На основании суммарного индекса, полученного при оценке трех первых компонентов, выделяется «мягкий», «умеренный» или «тяжелый» хронический гепатит. Четвертый компонент (отсутствие или наличие фиброза, цирроза) характеризует стадию заболевания, коррелируя с другими методами оценки фиброза.

#### **7.4.1. Гепатит А**

Гепатит А - острая циклическая болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся поражением печени и проявляющаяся синдромом интоксикации, увеличением печени и нередко желтухой.

##### *Этиология*

Возбудитель - вирус гепатита А (ВГА) - энтеровирус типа 72, относится к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*, диаметр 28 нм. Геном вируса представлен однонитчатой РНК. Предполагается существование двух серотипов и нескольких вариантов и штаммов вируса.

Вирус гепатита А устойчив в окружающей среде: при комнатной температуре может сохраняться несколько недель или месяцев, а при 4<sup>0</sup>С - несколько месяцев или лет. Вирус инактивируется при температуре 100<sup>0</sup>С в течение 5 мин. Чувствителен к формалину и УФО, относительно устойчив к хлору, не инактивируется хлороформом и эфиром.

##### *Эпидемиология*

Гепатит А имеет широкое распространение, ежегодно в мире регистрируется около 1,5 миллионов клинических случаев инфекции. Для разных географических районов характерны высокий, средний и низкий уровень распространенности инфекции гепатита А. Антитела к вирусу гепатита А имеют

от 15% до почти 100% населения в разных частях мира. При этом уровень заболеваемости определяется социально-экономическим развитием страны.

В развивающихся странах с плохими санитарными условиями и гигиенической практикой большинство детей (90%) приобретают вирусную инфекцию гепатита А до достижения ими 10-летнего возраста. Эпидемии в этих странах происходят редко, так как дети более старшего возраста и взрослые люди, как правило, имеют иммунитет. Показатели заболеваемости с клиническими проявлениями в этих районах низкие, и вспышки болезни случаются редко.

Таблица 56. Классификация хронических гепатитов

Критерии	Формы
По этиологическим и патогенетическим критериям	Хронические вирусные гепатиты В, С, D. Неопределенный хронический вирусный гепатит. Криптогенный хронический гепатит. Аутоиммунный (тип I - анти SMA и анти ANA, тип II - анти ALKM-1 и тип III - анти SLA позитивные и др.). Лекарственный
По степени активности	1. Минимальная. 2. Слабо выраженная. 3. Умеренно выраженная. 4. Выраженная
Стадии	0 - без фиброза. 1 - слабовыраженный перипортальный фиброз. 2 - умеренный фиброз с портальными септами. 3 - выраженный фиброз с портальными септами. 4 - цирроз печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности
При вирусных гепатитах выделяются	А - фаза репликации Б - фаза интеграции.

*Примечание:* Аутоантитела-маркеры аутоиммунного синдрома и гепатита:

AMA - antimitochondrial antibody (анти M2 - средние темпы прогрессии ХГ, анти M 4, 6, 8 - прогрессирующие формы, анти M9 - наиболее доброкачественная форма ХГ).

ANA - antinuclear antibody, наиболее характерны для ХВГ С.

ALKM - anti liver-kidney microsome: I, II и III типов - наиболее характерны для медикаментозного гепатита и гепатита С.

ALM - Liver cell membrane antibody.

ALP - Liver-pancreas antibody.

SLA - Soluble liver antigen.

SMA - Smooth-muscle antibody.

Таблица 57. Оценка индекса гистологической активности

Компоненты индекса	Пределы баллов
1. Перипортальные некрозы с или без мостовидных некрозов	0–10
2. Внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы	0–4
3. Портальное воспаление	0–4
4. Фиброз	0–4

В развивающихся странах, странах с переходной экономикой и регионах с изменяющимися санитарными условиями детям часто удается избежать инфекции в раннем детстве, и они достигают зрелого возраста без иммунитета. Но такие улучшенные экономические и санитарные условия могут приводить к скоплениям взрослых людей, не инфицированных ранее и не имеющих иммунитета. Такая повышенная восприимчивость к инфекции в группах более старшего возраста может приводить к повышенным уровням заболеваемости, и в этих сообществах могут возникать крупные вспышки.

В развитых странах с надлежащими санитарными и гигиеническими условиями показатели инфекции низкие. В Австралии, Японии и США, большинстве стран Европы антитела к вирусу гепатита А имеют 40-70% взрослого населения. В северных регионах частота обнаружения серологических маркеров значительно ниже и составляет около 15%. Случаи заболевания могут происходить среди подростков и взрослых людей из групп высокого риска, таких как: лица, употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие секс с мужчинами, лица, совершающие поездки в районы с высокой эндемичностью, а также в изолированных группах населения, таких как замкнутые религиозные общины, военнослужащих. Тем не менее, когда в такие сообщества проникает вирус, высокие уровни соблюдения гигиены способствуют прекращению передачи инфекции от человека человеку и вспышки удается быстро ликвидировать.

Гепатит А передается, главным образом, фекально-оральным путем. Это происходит при потреблении неинфицированным человеком пищевых продуктов или воды, загрязненных фекалиями инфицированного человека.

Вспышки болезни, передающейся через воду, происходят нечасто и обычно связаны с загрязнением воды сточными водами или с ненадлежащей обработкой воды. В семьях это может происходить из-за грязных рук, когда инфицированный человек готовит еду для членов семьи. Вирус может также передаваться при тесном физическом контакте с инфицированным человеком, но при случайных контактах людей вирус не передается. Возможен также гемоконтактный механизм передачи вируса гепатита А в случаях нарушения правил асептики при проведении парентеральных манипуляций в период вирусемии у пациентов с гепатитом А. Наличие воздушно-капельного пути передачи точно не установлено.

Источником инфекции являются пациенты в инкубационном, продромальном периодах и начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживаются сам вирус или антигены вируса гепатита А. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют пациенты со стертыми и безжелтушными формами гепатита А, количество которых может в 2-10 раз превышать число пациентов с желтушными формами, а выявление требует применения сложных вирусологических и иммунологических методов, мало доступных в широкой практике.

Восприимчивость к гепатиту А всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируется у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3-12 лет) и у молодых лиц. Гепатиту А свойственно сезонное повышение заболеваемости в



летне-осенний период. Отмечается также и циклическое повышение заболеваемости через 3-5, 7-20 лет, что связано с изменением иммунной структуры популяции хозяев вируса. После перенесенной инфекции формируется пожизненный иммунитет. Повторные случаи заболевания гепатитом А встречаются крайне редко и связаны, вероятно, с заражением другим серологическим типом вируса.

#### *Патогенез*

Гепатит А - острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус гепатита А из кишечника проникает в кровь, возникает вирусемия, обуславливающая развитие токсического синдрома в начальный период болезни, с последующим поступлением в печень. В результате внедрения и репликации вирус оказывает прямое цитолитическое действие на гепатоциты, развиваются воспалительные и некробиотические процессы преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах. Вследствие действия комплексных иммунных механизмов репликация вируса прекращается, и он выводится из организма человека. Хронические формы инфекции, в том числе и вирусоносительство, при гепатите А развиваются крайне редко.

#### *Клиника*

Гепатит А характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Различают следующие формы по степени выраженности клинических проявлений: субклиническую, стертую, безжелтушную, желтушную. По длительности течения: острую и затяжную. По степени тяжести заболевания:

легкую, средней тяжести, тяжелую. Признаки и симптомы болезни у взрослых людей наблюдаются чаще, чем у детей.

У детей в возрасте до шести лет желтушная форма заболевания развивается только у 10% пациентов, в остальных случаях инфекция протекает бессимптомно. В более старшем возрасте и у взрослых желтуха наблюдается более чем в 70% случаев. При желтушных формах болезни выделяют следующие периоды: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный и реконвалесценции.

Инкубационный период гепатита А составляет в среднем 21-28 дней (от 7 до 50 дней). Продромальный период, продолжительностью в среднем 5-7 дней (от 1-2 до 14-21 дня), характеризуется преобладанием токсического синдрома, который может развиваться в различных вариантах. Наиболее часто наблюдается "лихорадочно-диспепсический" вариант, для которого характерны острое начало с повышением температуры тела до 38-40<sup>0</sup>С в течение 1-3 дней, катаральные явления, головная боль, понижение аппетита, тошнота, чувство дискомфорта в эпигастральной области. Спустя 2-4 дня отмечаются изменения окраски мочи, приобретающей цвет пива или чая, обесцвечивание фекалий, иногда имеющих жидкую консистенцию. В этот период отмечается увеличение печени и иногда (у 10-20% больных) селезенки, пальпация которых весьма чувствительна. При биохимическом обследовании выявляют повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ). Затем наступает период разгара болезни, продолжающийся в среднем 2-3 недели (с

колебаниями от 1 нед. до 1-2 мес.). Как правило, возникновение желтухи сопровождается понижением температуры тела до нормального или субфебрильного уровня, уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком гепатита А.

В развитии желтухи различают фазы нарастания, максимального развития и угасания. В первую очередь приобретает желтушное окрашивание слизистая оболочка рта (уздечка, твердое небо) и склеры, в дальнейшем появляется желтушность кожи. При этом обычно степень желтушности соответствует тяжести болезни и достигает "шафранного" оттенка при тяжелых формах заболевания.

При обследовании пациентов наряду с желтухой, отмечается астенизация, тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов, обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. В 1/3 случаев отмечается небольшое увеличение селезенки. Потемнение мочи и ахоличность кала наиболее выражены в этот период. Лабораторное обследование выявляет характерные признаки синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного, закономерно определяются антитела к вирусу гепатита А - иммуноглобулины класса М.

Легкая форма болезни характеризуется слабовыраженной интоксикацией, легкой желтухой (билирубин не более 80 мкмоль/л). Среднетяжелая форма сопровождается умеренной интоксикацией, гипербилирубинемией в пределах 90-200 мкмоль/л. Для тяжелой формы характерны выраженная интоксикация, признаки вовлечения ЦНС.

Фаза угасания желтухи протекает обычно медленнее, чем фаза нарастания, и характеризуется постепенным исчезновением признаков болезни. С исчезновением желтухи наступает период реконвалесценции продолжительностью от 1-2 до 8-12 мес. В это время у пациентов нормализуется аппетит, угасают астеновегетативные нарушения, восстанавливаются размеры печени, селезенки. У 5-10% пациентов развивается затяжная форма болезни продолжительностью до нескольких месяцев. Как правило, затяжные формы заканчиваются выздоровлением.

В период угасания симптомов у отдельных пациентов появляются обострения болезни, проявляющиеся ухудшением клинических и лабораторных показателей. Рецидивы могут возникать в период реконвалесценции через 1-3 месяца после клинического выздоровления. При затяжных формах гепатита А с обострениями и рецидивами болезни требуется тщательное лабораторно-морфологическое обследование пациентов для исключения комбинированной инфекции и в связи с этим возможного перехода в хроническую форму.

Исход гепатита А обычно благоприятный. Полное выздоровление наблюдается у 90% пациентов, в остальных случаях отмечаются остаточные явления. Развитие хронического гепатита А достоверно не установлено, наблюдается крайне редко, связывается с воздействием дополнительных факторов. Летальность не превышает 0,04%.

### *Диагностические критерии гепатита А*

Случаи гепатита А клинически не отличаются от других типов острого вирусного гепатита. Точный диагноз можно поставить путем выявления в крови специфических для гепатита А антител IgM. Дополнительные тесты включают полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

### *Лечение*

Специального лечения гепатита А нет. Выздоровление от симптомов, вызванных инфекцией, может происходить медленно и занимать несколько недель или месяцев. Самое важное – избегать приема излишних лекарств. Не следует давать ацетоминофен / парацетамол и препараты от рвоты.

Терапия направлена на поддержание комфорта и надлежащего сочетания питательных веществ, включая возмещение теряемой в результате рвоты и диареи жидкости.

Реконвалесценты гепатита А подлежат диспансерному клинко-лабораторному обследованию, продолжительность которого колеблется от 3-6 до 12 месяцев и более при наличии остаточных явлений.

### *Профилактика*

Улучшенная санитария, безопасность пищевых продуктов, воды и иммунизация являются самыми эффективными способами борьбы с гепатитом А.

Распространение гепатита А можно уменьшить путем:

- обеспечения надлежащего снабжения безопасной питьевой водой;
- надлежащей утилизации сточных вод в отдельных сообществах;
- соблюдения личной гигиены, такой как регулярное мытье рук безопасной водой.

На международном рынке доступны несколько инъекционных инактивированных вакцин против гепатита А. Все они схожи с точки зрения надежности защиты людей от вируса и их побочных эффектов. Для детей в возрасте до одного года лицензированных вакцин нет. В Китае доступна живая пероральная вакцина.

Почти у 100% людей в течение одного месяца после введения одной дозы вакцины развиваются защитные уровни антител к вирусу. Даже в случае воздействия вируса одна доза вакцины имеет защитный эффект в течение двух недель после контакта с вирусом. Тем не менее производители рекомендуют две дозы вакцины для обеспечения более длительной защиты в течение примерно 5-8 лет после вакцинации.

Во всем мире миллионы людей получают инъекционную инактивированную вакцину против гепатита А без каких-либо серьезных побочных эффектов. Эту вакцину можно включать в качестве составной части в программы регулярной иммунизации детей, военнослужащих и предоставлять вместе с другими вакцинами лицам, совершающим поездки.

### 7.4.2. Гепатит Е

Гепатит Е - это болезнь печени, вызываемая вирусом, известным как вирус гепатита Е (ВГЕ).

#### *Этиология*

Вирус гепатита Е (ВГЕ) - РНК - содержащий вирус, 27-34 нм в диаметре, не покрытый оболочкой. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК, 7,2 кб. HEV относится к семейству *Непевiridae* и пока считается единственным представителем рода *Непевirus*. Вирус описан в 1983 году академиком М.С.Балайном. Известны четыре основных генотипа ВГЕ. Генотипы 1 и 2 патогенны только от человека. Генотипы 3 и 4 выделены как от людей, так и от животных. В настоящее время описан птичий ВГЕ, который генетически и антигенно связан с ВГЕ млекопитающих, и представляет собой новый род в семействе. Штаммы ВГЕ, выделенные от свиней и кур продемонстрировали способность межвидовых инфекций этих животных.

#### *Эпидемиология*

Ежегодно происходит приблизительно 20 миллионов случаев инфицирования ВГЕ, которые, согласно оценке, приводят к 3,3 миллиона симптоматических случаев заболевания гепатитом Е. Гепатит Е неравномерно распределен в различных регионах мира. Отмечены два различных вида условий, в которых обнаруживается гепатит Е:

- районы с бедными ресурсами и частыми случаями контаминации воды;
- районы со снабжением чистой питьевой водой.

Эта болезнь распространена в странах с ограниченными ресурсами и ограниченным доступом к основным службам водоснабжения, санитарии, гигиены и охраны здоровья. В этих районах эта болезнь возникает в виде, как вспышек, так и спорадических случаев.

Вспышки обычно происходят после контаминации источников питьевого водоснабжения фекалиями и могут охватывать от нескольких сотен до нескольких тысяч человек. Некоторые из таких вспышек происходили в районах конфликтов и гуманитарных чрезвычайных ситуаций, таких как зоны боевых действий и лагеря беженцев, или в группах внутренне перемещенных лиц (ВПЛ), в ситуациях, в которых санитария и безопасное водоснабжение создавали особые проблемы. Изучение некоторых вспышек показало, что на одного пациента с желтушной формой приходится 5-10 пациентов без желтухи. Высокая заболеваемость гепатитом Е в большинстве эндемичных стран локализуется в сельской местности и небольших городах.

Спорадические случаи также считаются связанными с контаминацией воды или пищевых продуктов, хотя и в меньшей степени. Случаи в этих районах вызваны, главным образом, инфекцией вируса генотипа 1 и, гораздо реже, генотипа 2.

В районах с лучшей санитарией и лучшим водоснабжением заболевание гепатитом Е является нечастым явлением, и происходят только спорадические случаи. Большинство этих случаев вызваны вирусом генотипа 3,

обычно в результате употребления недостаточно подвергнувшегося тепловой обработке мяса животных (включая печень животных), и они не связаны с контаминацией воды или других пищевых продуктов.

Источником инфекции является пациент с острым гепатитом Е с желтушным или безжелтушным вариантами болезни. Хронического носительства ВГЕ и хронических форм гепатита Е не описано.

Вирус гепатита Е передается фекально-оральным путем, главным образом через контаминированную воду. На этот механизм передачи приходится значительная доля клинических случаев этой болезни. Факторы риска гепатита Е связаны с плохой санитарией, в результате которой вирус в фекалиях инфицированного человека попадает в источники питьевого водоснабжения.

Имеют место и другие пути передачи инфекции:

- потребление недостаточно подвергшихся тепловой обработке мяса или мясных продуктов, полученных от инфицированных животных;
- переливание инфицированных продуктов крови;
- вертикальная передача от беременной женщины ее плоду.

В настоящее время домашние свиньи, овцы, козы, лошади, кролики, дикие олени, кабаны рассматриваются в качестве резервуаров ВГЕ в природе. В эндемичных районах источником спорадических случаев может быть потребление сырых или не подвергшихся тепловой обработке моллюсков.

Гепатит Е имеет следующие эпидемиологические характеристики. Частая заболеваемость гепатитом Е отмечается на фоне высокого уровня коллективного иммунитета к гепатиту А, то есть у лиц, имеющих антитела к вирусу гепатита А. Сезонность совпадает с периодами подъема заболеваемости гепатитом А (осенне-зимний период; в жарких странах - сезон дождей), при этом нередко отсутствует синхронность в динамике заболеваемости гепатитом Е и бактериальными кишечными инфекциями, распространяемыми преимущественно водным путем (брюшной тиф, острая дизентерия Флекснера), что связано со способностью вирусов, в отличие от бактерий, фильтроваться в грунтовые воды через верхние слои почвы.

В отличие от гепатита А, основная масса заболевших приходится на возраст 15-40 лет, и только около 30% составляют дети. Отмечено, что среди взрослого населения гепатитом Е чаще болеют мужчины, чем женщины. Однако среди женщин, особенно беременных, наблюдается больше летальных исходов.

#### *Клиника*

По клиническим проявлениям гепатит Е близок к гепатиту А. Инкубационный период составляет 10-60 дней, чаще - 30-40 дней. Заболевание обычно начинается постепенно. Считается, что инфицированный человек начинает выделять вирус с экскрементами в течение периода от нескольких дней до приблизительно 3-4 недель после ее наступления. В районах с высокой эндемичностью этой болезни симптоматическая инфекция наиболее распространена среди молодых взрослых людей в возрасте 15-40 лет. В этих районах инфекция, хотя и возникает среди детей, часто протекает либо бес-

симптомно, либо в виде легкого заболевания без желтухи и остается недиагностированной.

Преджелтушный период длится от 1 до 9 дней, чаще - 3-4 дня. В это время регистрируются слабость, недомогание, снижение аппетита, у трети пациентов появляется тошнота, рвота. Большинство пациентов жалуются на боли в эпигастрии и правом подреберье, которые иногда достигают значительной интенсивности, а в ряде случаев являются первым симптомом заболевания. Повышение температуры тела регистрируется редко, обычно она не превышает 38<sup>0</sup>С. Желтушный период в неосложненных случаях длится 1-3 недели, характеризуется появлением темной мочи, ахоличного кала, желтушности кожи и склер, увеличением печени, гипербилирубинемией, повышением активности трансаминаз. Желтуха иногда бывает значительной. У большинства пациентов печень пальпируется ниже края реберной дуги на 3-6 см. С появлением желтухи, в отличие от гепатита А, симптомы интоксикации не исчезают. Пациенты по-прежнему жалуются на слабость, плохой аппетит, боли в эпигастрии и правом подреберье, может наблюдаться субфебрилитет, зуд кожи. Период реконвалесценции длится 1-2 месяца, в это время происходит постепенная нормализация клинико-биохимических показателей. В ряде случаев возможно затяжное течение болезни. Характерной особенностью тяжелых форм гепатита Е является гемоглобинурия и геморрагический синдром. Гемоглобинурия наблюдается у 80% пациентов с тяжелыми формами гепатита Е и является результатом гемолиза эритроцитов с развитием острой почечной недостаточности. Практически у всех таких пациентов наблюдаются симптомы острой печеночной энцефалопатии. Геморрагический синдром проявляется желудочно-кишечными, маточными и другими кровотечениями, причем довольно значительными. Имеется тесная корреляция между тяжестью болезни и состоянием плазменного звена гемостаза. Отмечено, что резкое снижение количества плазменных факторов свертывания крови, а также ингибиторов протеаз предвещает ухудшение состояния и развитие острой печеночной энцефалопатии, опережая клинические симптомы на 1-2 суток, что имеет большое прогностическое значение.

В большинстве случаев гепатит Е протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается выздоровлением. Однако важной особенностью является то, что у части пациентов, особенно взрослых, гепатит Е может протекать в тяжелых и фульминантных формах с развитием острой печеночной энцефалопатии и заканчиваться летально. Общая летальность от гепатита Е во время вспышек составляет 0,5-3%, а среди беременных, особенно во второй половине беременности - 15-25%. Избирательную высокую летальность беременных считают своеобразной диагностической меткой эпидемий гепатита Е.

Клиническими особенностями фульминантных вариантов гепатита Е у беременных являются:

- поздние сроки беременности (не ранее 24 недель);
- резкое ухудшение состояния накануне родов (выкидыша) или сразу после них;

- бурное развитие острой печеночной энцефалопатии в течение первых двух недель болезни и переходом к глубокой печеночной коме на протяжении ближайших 1-2 суток;

- выраженный геморрагический синдром с повышенной кровоточивостью в родах;

- частая антенатальная гибель плода;

- развитие гепато-ренального синдрома.

Неблагоприятное течение заболевания наблюдается также при суперинфицировании вирусом гепатита Е пациентов с хроническим вирусным гепатитом В; в таких случаях летальность может достигать 75-80%.

Пациенты с гепатитом Е подлежат лечению в инфекционных стационарах и отделениях. В инфекционном отделении, куда помещаются беременные, необходимо оборудовать помещение по типу малой операционной для проведения родов и аборт.

#### *Диагностические критерии гепатита Е*

Случаи гепатита Е клинически неотличимы от других видов острого вирусного гепатита. Однако сильная вероятность этого диагноза должна часто предполагаться в соответствующих эпидемиологических условиях, например, при возникновении нескольких случаев в населенных пунктах эндемичных районов, в местах, подвергающихся риску контаминации воды, при возникновении более тяжелой болезни у беременных женщин или после исключения гепатита А.

Окончательный диагноз инфекции гепатита Е обычно основывается на выявлении конкретных антител IgM к вирусу в крови пациента; это целесообразно делать в районах, где эта болезнь распространена.

Дополнительные тесты включают полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) для выявления РНК вируса гепатита Е в крови и/или стуле. Такое тестирование особенно необходимо в районах, где гепатит Е является редким, и в случаях хронической инфекции ВГЕ.

#### *Лечение*

Отсутствует конкретное лечение, способное изменить течение острого гепатита. Пациенты с легкими и среднетяжелыми формами гепатита Е лечатся по общепринятой схеме - диета, лечебно-охранительный режим, при необходимости - дезинтоксикационные средства; назначение кортикостероидов не показано. Пациенты с тяжелыми формами гепатита Е госпитализируются в отделения интенсивной терапии, где проводится дезинтоксикационная терапия, назначаются ингибиторы протеаз. Для профилактики и лечения геморрагического синдрома используется трентал, дицинон, переливание свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и т.д.

Принципы акушерской тактики при гепатите Е заключаются в следующем:

- регулярное наблюдение;

- интенсивная терапия основного заболевания в условиях максимального физического и психического покоя;

- профилактика и лечение геморрагического синдрома;

- своевременное выявление предвестников угрозы прерывания беременности (боли в пояснице, в низу живота, повышение тонуса матки, появление кровянистых выделений из половых путей);
- лечение угрозы прерывания беременности.

При начавшемся аборте и родах необходимо обеспечить полноценное обезболивание на каждом этапе, особенно при акушерских операциях и пособиях. Следует стремиться к укорочению периода родов. В послеродовом периоде необходимо обеспечить профилактику кровотечений.

Выписка пациентов, перенесших гепатит Е, из стационара и диспансерное наблюдение реконвалесцентов проводится также, как при гепатите А.

#### *Профилактика*

Профилактика является самым эффективным подходом к борьбе с этой болезнью. На общепопуляционном уровне передача ВГЕ и распространенность заболевания гепатитом Е могут быть снижены посредством:

- поддержания высоких стандартов качества коммунального водоснабжения;
- создания надлежащих систем удаления человеческих экскрементов.

На индивидуальном уровне риск инфекции можно уменьшить посредством:

- соблюдения гигиенической практики, такой как мытье рук безопасной водой, особенно перед приготовлением пищи;
- воздержания от употребления воды или льда неизвестной чистоты;
- соблюдение рекомендованной ВОЗ практики обеспечения безопасности пищевых продуктов.

### **7.4.3. Гепатит В**

Приблизительно у одной трети населения Земли выявляются маркёры перенесенной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) и у 350 млн человек - маркёры текущей хронической инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания - от неактивного носительства ВГВ с низким уровнем виремии до хронического гепатита В (ХГВ) с выраженной активностью и возможностью формирования неблагоприятных исходов - цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Гепатит В (ГВ) - антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита В и характеризующаяся преимущественным поражением печени. Вирусный гепатит В - одна из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с непрерывно увеличивающейся заболеваемостью, негативным влиянием на состояние здоровья и трудоспособность человека из-за частого развития неблагоприятных исходов (хронический гепатит, цир-



роз печени, гепатокарцинома) и смертностью как от острых, так и от хронических форм инфекции.

#### *Этиология*

Вирус гепатита В (ВГВ) - инфекционный вирион (частица Дейна) - относится к семейству гепаднавирусов (hepar - печень, DNA – ДНК, то есть ДНК - содержащий вирус, поражающий преимущественно клетки печени). Диаметр вируса примерно 42 нм. Он состоит из оболочки и нуклеокапсида. Несмотря на то, что ДНК вируса гепатита В - самая маленькая из всех идентифицированных ДНК-содержащих вирусов, сама вирусная частица огромна - почти в 10 раз больше молекулы гемоглобина. Двухцепочечная ДНК вируса покрыта икосаэдрическим (двадцатигранным) капсидом, по форме напоминающим геодезический купол.

В нуклеокапсиде (диаметр 25–27 нм) находится ядерный антиген (HBsAg) и антиген *e* (HBeAg). Кроме того, в ядре вируса (в нуклеокапсиде) находится ДНК-полимераза (обратная транскриптаза), протеинкиназа и собственно ДНК вируса, которая является частично двунитчатой и состоит из 3180 пар нуклеиновых оснований. ДНК вируса гепатита В включает в себя 4 гена (S, C, P и X), перекрывающие друг друга. Ген S несет информацию о HBsAg и рецепторах, находящихся на поверхности и необходимых для проникновения вируса в гепатоцит. Ген C (сog) кодирует белок нуклеокапсида, то есть белок сердцевины и его антигены (HBsAg и HBeAg). Таким образом, эти два антигена кодируются одним геном в виде одной нуклеотидной последовательности. Ген P кодирует фермент ДНК-полимеразу. Ген X кодирует белок, активирующий экспрессию генов HBV и регулирует процессы гепатоканцерогенеза.

В настоящее время описаны 9 генотипов вируса гепатита В: А, В, С, D, Е, F, G, H и w4В. Эта информация имеет важное практическое значение, поскольку в последние годы установлено, что в той или иной зоне генома под действием различных факторов могут происходить точечные мутации. Это отражается на серологическом профиле маркеров, не укладывающемся в обычную трактовку результатов, и на клиническом течении HBV-инфекции. Чаще всего обнаруживается мутант ВГВ - HBeAg-негативный вариант вируса. Образование данной мутантной формы вируса происходит в результате мутаций в преядерном регионе генома ВГВ. При этом вирусные частицы крупнее, чем классический (дикий) ВГВ. Нередко такой вирус называют вирусом гепатита В 2-го типа. При инфицировании вирусом гепатита В с мутацией в Pre-C- зоне может развиваться тяжелый гепатит В, с частыми рецидивами после терапии интерферонами, фульминантный гепатит, при котором HBeAg не выявляется. Инфицирование подобным мутантом ВГВ приводит к развитию заболевания даже у вакцинированных лиц, поскольку существующие в настоящее время вакцины состоят из продуктов S-гена «классического» (или «дикого») типа HBV. Необходимо отметить, что у человека, зараженного первоначально классическим диким штаммом HBV, могут появиться мутантные штаммы, это отражается на клиническом течении болезни и на серологическом профиле HBV-инфекции.

Для вируса гепатита В характерна высокая устойчивость в условиях окружающей среды. При комнатной температуре инфекционность вируса сохраняется 3 месяца, в холодильнике - 6 месяцев, в замороженном виде — 15–20 лет и в высушенной плазме крови - до 25 лет. При кипячении инаktivация вируса происходит в течение 30 минут, в среде 1-2%-ного раствора хлорамина - через 2 часа, в 1,5%-ном растворе формалина - при 7 дневной экспозиции. Вирус устойчив к воздействию эфира, ультрафиолетового облучения. Высоко эффективно автоклавирование при 120°C. Инфекционная активность вируса гепатита В подавляется в течение 20 минут в 70%-ном растворе изопропилового спирта. В 80%-ном этиловом спирте вирус инаktivируется в течение 2 минут.

#### *Эпидемиология*

Гепатит В - одна из самых распространенных в мире инфекций.

Показателем широты распространения HBV-инфекции служит частота выявления HBsAg. Выделяют регионы с низкой, менее 1% населения (Северная, Западная, Центральная Европа, Австралия, Северная Америка), средней, 2–7% населения, (Восточная Европа, Россия, Республика Беларусь и др.) и высокой, 8–20% населения, частотой носительства HBsAg (Юго-Восточная Азия, тропическая Африка и др.). Неоднородность распространения HBV-инфекции связывают с комплексом поведенческих, средовых и биологических факторов. Зарегистрировано различие в частоте носительства HBsAg среди различных расово-этнических групп населения. Однако остается неясным является ли это следствием социально-экономических или генетических различий. Причины, приводящие к формированию хронического носительства HBsAg до конца не установлены.

Проведение вакцинации против вирусного гепатита В позволило за последние 10 лет снизить уровень заболеваемости острым гепатитом В в 4,8 раза (с 5,9 до 1,22), и рассматривать в настоящее время Беларусь как страну с низким уровнем распространения острого вирусного гепатита В (менее 2% населения). Динамика распространения носительства HBsAg в период проведения вакцинации приобрела выраженную направленность к снижению (со средним темпом минус 9%), динамика заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) все еще имеет стабильную тенденцию (0,17%) к росту.

Особое значение имеет влияние на течение гепатита В генотипов вируса. Среди пациентов с гепатитом В преобладают генотипы А (52%), D (35%) и F (7%). Устойчивая биохимическая ремиссия чаще наблюдается при генотипе А. Сероконверсия HBeAg в анти-HBe не коррелирует с видом генотипа, но более устойчива также при генотипе А, в сравнении с генотипами D или F. В тоже время смерть от печеночной недостаточности чаще ассоциируется с генотипом F.

Источники HBV-инфекции – пациенты с острым и хроническим гепатитом В и вирусоносители. Механизм передачи инфекции - гемоконтактный. Он реализуется искусственными и естественными путями передачи - парентеральным, половым, от матери к плоду. Реализации этих путей передачи способствует такая особенность HBV-инфекции, как продолжительная и ин-

тенсивная вирусемия у источников инфекции, часто не имеющих внешних признаков болезни. Для эффективного заражения достаточно  $10^{-7}$  мл инфицированной сыворотки крови.

Парентеральный путь заражения реализуется при переливании крови и ее препаратов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом, а также при тесном бытовом контакте с источником инфекции (при использовании общих мочалок, зубных щеток, бритв, носовых платков и т.п.). Следует подчеркнуть, что передача HBV может осуществляться и безигольными инъекторами, используемыми при массовой иммунизации населения, при нарушении правил их эксплуатации.

Как любой возбудитель, HBV сохраняется как вид за счет естественных путей передачи (полового и от матери к ребенку). Половой путь реализуется при гомо-, би-, гетеросексуальных контактах. Передача вируса от матери ребенку может произойти во время беременности, во время родов и в постнатальном периоде. Обследование на наличие ДНК вируса гепатита В материалов, полученных при искусственных абортах, позволяет выявить вирусную ДНК не только в печени, но и в селезенке, поджелудочной железе, почках плода и в тканях плаценты. Внутриутробная инфекция может иметь место в 40% всех случаев заболевания матери гепатитом В. В ряде регионов мира врожденный гепатит В служит одним из основных источников поддержания высокой частоты хронической инфекции. До 23% носителей HBsAg в Азии и до 8% в Африке инфицированы перинатально. В США 20-30% хронических носителей гепатита В вирусной инфекции относятся к категории лиц, инфицированных перинатально или в дошкольном возрасте.

Характерной особенностью HBV-инфекции у новорожденных является частота инфицирования и высокая степень хронизации. Почти 90% позитивных по HBeAg матерей передает вирус гепатита В своим новорожденным, при этом у 80-85% детей развивается хронический гепатит В. У негативных по HBeAg и антителам к HBeAg матерей-носителей инфекции, позитивных по ДНК вируса гепатита В, 10-12% новорожденных становятся хроническими носителями инфекции. В то же время младенцы, рожденные от матерей позитивных по антителам к HBeAg, и особенно, если они негативны по ДНК вируса гепатита В, инфицируются редко и большинство из них переносит инфекцию в острой форме.

Заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) в Республике Беларусь в последние годы неуклонно снижается. Реализация комплекса профилактических мер и, в первую очередь, широкомасштабной программы вакцинации. Снижение заболеваемости острым гепатитом В сопровождалось также изменением ее возрастной структуры. Если до начала массовой иммунизации наибольшее число заболевших выявлялось среди лиц 15–19 лет и 20–29 лет, то в последние годы доля заболевших в возрасте 15–19 лет значительно уменьшилась, а доля лиц 20–29 и 30–39 лет возросла. Пиковые значения заболеваемости хроническим гепатитом В также сместились с группы 20–29 лет в группу 30–39 лет.

### *Патогенез*

Механизм активной репликации (воспроизведения) вируса гепатита В в настоящее время представляется следующим:

- вирус проникает в гепатоцит, где более короткая по сравнению с наружной внутренняя цепь ДНК достраивается с помощью фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы;
- затем вирус проникает в ядро;
- ДНК вируса встраивается в ДНК гепатоцита, и с нее начинают синтезироваться новые вирусные частицы;
- на вирусной ДНК матрице синтезируется РНК размером 3,5 тыс. нуклеотидов - полная РНК-копия вирусного генома (прегеном). Кроме прегенома, в ядре происходит транскрипция коротких мРНК длиной 2,4; 2,1 и 0,7 тыс. нуклеотидов, необходимых для обеспечения синтеза всех вирусных белков в цитоплазме. На основании созданной РНК синтезируется ДНК вируса гепатита В, которая попадает в новую вирусную частицу. Прегеном, вирусная ДНК-полимераза и обратная транскриптаза во временно образованном капсиде оказываются перенесенными в цитоплазму клетки, где происходит обратная транскрипция прегенома с участием вирусной обратной транскриптазы и синтезируется новая полноразмерная «минус»-цепь вирусной ДНК. На ее матрице начинается синтез «плюс»-цепи вирусной ДНК. Прегеном и временный капсид разрушаются соответствующими ферментами. Вирусная ДНК, ДНК-полимераза и обратная транскриптаза вновь заключаются в корковый капсид из НВсАg и НВеАg, синтезированных в цитоплазме. Вирусная частица выходит из клетки, достройка внутренней цепи ДНК прекращается, вирус поступает из гепатоцита в кровь.

При остром гепатите В этот процесс обычно самолимитируется, и ДНК вируса выходит из генома гепатоцита. Параллельно в гепатоцитах продолжают собственные внутриклеточные процессы метаболизма. Следовательно, проникновение в клетку, размножение вируса и его выход из клетки не вызывают прекращения жизнедеятельности, гибели и разрушения гепатоцитов. В то же время всегда остается вероятность повреждения инфицированной вирусом гепатита В клетки в случае накопления избытка главного, среднего и большого белков, поверхностных гликопротеинов вируса.

Если ДНК вируса гепатита В остается в геноме гепатоцита, то развивается хронический гепатит В. В ДНК клеток печени в основном встраивается фрагмент вирусной ДНК, соответствующий мРНК длиной 2,1 тыс. нуклеотидов. Ген НВсАg внедряется в область клеточных генов, кодирующих альбумины. Эти гены находятся под контролем активных клеточных промоторов, обеспечивающих высокую экспрессию и образование высокой концентрации альбуминов в крови. Суперпродукция вирусного антигена и его накопление в высоких концентрациях в инфицированном организме – это особенность взаимодействия вируса гепатита В и гепатоцитов. Вирионы и корпускулярные вирусные антигены, как правило, покидают клетку без ее разрушения.

Таким образом, процессы цитолиза гепатоцитов, гепатоцеллюлярного некроза при гепатите В в большинстве случаев тесно ассоциированы, но

непосредственно не связаны с репликацией и интеграцией вируса гепатита В в клетке и происходят с участием дополнительных механизмов, связанных с размножением вируса, наработкой его антигенов в организме. Инфекционный воспалительный цитолиз и инфекционный апоптоз гепатоцитов, ведущие к некрозу печени при HBV-инфекции, осуществляются с участием эффекторных клеточных и клеточно-гуморальных ответных реакций системы иммунитета.

Небольшие дозы HBsAg вызывают слабое антигенное раздражение, поэтому легкие и среднетяжелые формы острого гепатита В чаще хронизируются, чем тяжелые. Определяющим самопроизвольное выздоровление или развитие хронического гепатита является состояние клеточного звена иммунитета. Начало защитных реакций иммунитета при репликации вируса гепатита В в печени связано с экспрессией противовирусного интерферона- $\alpha$ . Интерфероны  $\alpha/\beta$  и другие цитокины начальной фазы иммунного ответа синтезируются зараженными клетками печени, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами и способствуют быстрому росту уровня экспрессии и экспонирования антигенов иммунного распознавания HLA класса I на гепатоцитах. При острой саморазрешающейся инфекции возникает мощный ответ Th1 цитотоксических клеток (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток), обуславливающий элиминацию вируса гепатита В.

Таким образом, повышение уровня трансаминаз связано с поражением гепатоцитов, содержащих HBsAg, иммунокомпетентными клетками организма. Очищение гепатоцита от вируса происходит путем его гибели за счет реакции клеточного цитолиза. Освобождающиеся при этом антигены вируса гепатита В (HBcAg, HBeAg, HBsAg) и вырабатываемые к ним специфические антитела приводят к образованию иммунных комплексов, которые фагоцитируются макрофагами и выводятся почками. Иммунные комплексы обуславливают развитие при HBV-инфекции гломерулонефрита, артралгий, артериита, кожных высыпаний и т.п. При развитии хронического гепатита В Т-клеточный ответ значительно менее выражен, что и приводит к отсутствию элиминации HBV.

Однако нельзя рассматривать патогенез гепатита В только с точки зрения поражения гепатоцитов. Установление факта репликации вируса гепатита В вне печени (лимфоциты, эпителиальные клетки) вызывает необходимость относиться к HBV-инфекции как к системному заболеванию и оценивать формирование внепеченочных проявлений.

Трансформация в хронический гепатит характерна прежде всего для лиц с несформировавшимся или ослабленным клеточным иммунитетом т.е. неспособным эффективно разрушать инфицированные гепатоциты и элиминировать вирус. Не исключается, что значительное место в этом процессе занимает дефицит системы интерферона у пациента.

Для острого гепатита В характерны некробиотические процессы, развивающиеся в широких пределах от фокального и моноцеллюлярного некроза до субмассивного и массивного. У «носителей» HBsAg гистологические изменения представлены скудной портальной и внутريدольковой инфиль-

трацией или дистрофическими процессами. В ряде случаев гистологическим признаком гепатита В являются матово-стекловидные гепатоциты (крупные клетки с бледноэозинофильной мелкозернистой цитоплазмой и ядром смещенным к оболочке клетки), косвенно указывающие на наличие в клетках HBsAg.

При хроническом гепатите В наблюдается сочетание дистрофических процессов в гепатоцитах и воспалительно-пролиферативных изменений в соединительной ткани печени. Гистологически регистрируется гидропическая, зернистая и вакуольная дистрофия. Выявляются крупные гепатоциты с большими ядрами, многоядерные гепатоциты, изменения ядер гепатоцитов от вакуолизации до состояния некробиоза с кариолизисом и кариопикнозом, внутридольковая лимфоидная инфильтрация. Морфологические изменения более выражены в портальных трактах и перипортальной зоне, главным образом проявляющиеся преимущественно лимфомакрофагальной инфильтрацией, которая в зависимости от активности процесса регистрируется в пределах портальных трактов (активность минимальная) или разрушает внутреннюю пограничную пластинку и распространяется внутрь долек, образуя ступенчатые некрозы. Выраженность морфологических изменений при хроническом гепатите В коррелирует с клинико-биохимическими проявлениями и активностью вирусной репликации.

#### *Клиника*

Контакт с вирусом гепатита В обычно приводит к самоограничивающейся инфекции, которая может иметь клинические проявления, либо протекать без них. В большинстве случаев заболевание заканчивается выздоровлением.

В тяжелых случаях, что встречается редко, печень уменьшается в размерах, развиваются анорексия, тахикардия, кровоточивость, тремор, кома. Летальность при этом может достигать 6-12%. В ряде случаев элиминации вируса и полного выздоровления пациента не наступает, и такие лица становятся хроническими вирусоносителями. Хроническое вирусоносительство может быть абсолютно бессимптомным (так называемые «здоровые носители») или же сопровождаться развитием хронического гепатита В. Риск длительного вирусоносительства зависит от ряда причин, в первую очередь, возраста, в котором произошло заражение этим вирусом. Для взрослых риск носительства после острой инфекции составляет 2-10%, а для детей грудного возраста он может превышать 50%. У мужчин носительство также формируется чаще, чем у женщин. Длительная HBV-инфекция является фактором риска развития первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

#### ***Острый гепатит В***

Острый гепатит В имеет циклическое течение и включает: инкубационный, продромальный (преджелтушный), периоды разгара (желтухи) и реконвалесценции. Инкубационный период продолжается от 1 до 6 месяцев, его длительность зависит от концентрации вируса в инфицирующем материале, сопутствующих заболеваний, индивидуальных особенностей пациента и т.д.

Преджелтушный период продолжается от 1–5 дней до 1 месяца. Он характеризуется слабостью, тошнотой, снижением аппетита, иногда болями в правом подреберье, появлением сыпи, часто - мышечно-суставными болями.

Желтушный период продолжается от 1–3 недель до месяца и более; он характеризуется постепенным нарастанием желтухи, наличием симптомов интоксикации, повышением активности трансаминаз, гипербилирубинемией. Первоначально желтушное окрашивание приобретают склеры, слизистая оболочка твердого неба и уздечка языка, позднее окрашивается кожа. Интенсивность желтухи в большинстве случаев соответствует тяжести течения болезни. У трети пациентов отмечается зуд кожи, интенсивность которого не коррелирует со степенью желтухи. В этот период нередко нарастают симптомы интоксикации: слабость, раздражительность, головная боль, поверхностный сон, снижение аппетита до анорексии (при тяжелых формах), тошнота и иногда рвота. Язык пациентов обычно покрыт белым или бурым налетом. Как правило, выявляется увеличение печени, больше за счет левой доли, пальпация ее болезненна, консистенция эластическая или плотноэластическая, поверхность гладкая. Вследствие растяжения капсулы печени пациентов беспокоит чувство тяжести в эпигастральной области и правом подреберье, особенно после еды, могут наблюдаться резкие боли, связанные с перигепатитом, холангиогепатитом или начинающейся гепатодистрофией. Сокращение размеров печени на фоне прогрессирующей желтухи и интоксикации является неблагоприятным признаком, указывающим на развивающуюся гепатодистрофию. Может наблюдаться увеличение селезенки, но несколько реже, чем печени. У некоторых пациентов появляется эйфория, которая является предвестником энцефалопатии, но создает обманчивое впечатление улучшения состояния. В желтушном периоде для большей части пациентов характерны гипотензия, брадикардия, приглушенность тонов сердца и систолический шум, обусловленные ваготоническим эффектом желчных кислот.

Лабораторное обследование выявляет характерные признаки цитолитического (повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) и в ряде случаев аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), содержания железа в сыворотке крови, в более тяжелых случаях снижение протромбина, альбумина), холестатического (повышение уровня прямого билирубина, желчных кислот, холестерина, активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы) и мезенхимально-воспалительного синдромов (повышение уровня  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов всех классов, повышение тимоловой пробы).

Период реконвалесценции длится от 2 до 12 месяцев; происходит постепенное исчезновение клинических, биохимических и морфологических симптомов заболевания. Фаза угасания желтухи обычно продолжительнее, чем фаза нарастания. Она характеризуется постепенным улучшением состояния пациента и восстановлением показателей функциональных печеночных тестов. Однако у ряда пациентов развиваются обострения, протекающие, как правило, более легко. В период реконвалесценции симптомы болезни исчезают, но длительно сохраняются астеновегетативный синдром, чувство дис-

комфорта в правом подреберье. У части пациентов возможны рецидивы с характерными клинико-биохимическими синдромами. Плотная консистенция печени, особенно правой доли, заостренный край, сохраняющиеся после исчезновения желтухи, могут свидетельствовать о переходе болезни в хроническую форму.

При остром гепатите В возбудитель инфекции выявляется уже в инкубационном периоде. HBsAg начинает обнаруживаться в продромальной стадии и достигает максимальной концентрации незадолго до наблюдаемого максимума активности трансаминаз. При неосложненном течении гепатита В HBsAg продолжает обнаруживаться в крови в течение 2-10 недель после появления симптомов заболевания. HBeAg также выявляется в пределах этого срока, однако, менее продолжительное время. Первыми из вирусспецифических антител появляются антитела к HBcAg и затем к HBeAg. У вируса гепатита В эти антигены внутренние, и антитела к ним не обладают вируснейтрализующими свойствами. Антитела к HBsAg появляются только после исчезновения самого антигена в сыворотке крови и по истечению продолжительного времени в виде «серологического окна». Следовательно, появляющиеся к HBsAg антитела не могут нейтрализовать вирус, защитить организм от его размножения в острой фазе инфекции. Они нарабатываются в протективной концентрации намного позже окончания инкубационного периода и по завершению периода высокой активности инфекции.

Острый гепатит В может протекать как с клиническими проявлениями (желтушный и безжелтушный варианты), так и без них (инаппаратный вариант). Соотношение желтушных и безжелтушных форм при ГВ составляет 1:20-1:10.

Инфицирование редким, возможно, более патогенным вирусом гепатита В или в случаях микстинфекции вирусами гепатитов В и Д или В и С может приводить к осложнению клинического течения инфекции в виде быстро прогрессирующего особо тяжелого фульминантного гепатита В. В отличие от острого гепатита В циклического течения, фульминантный гепатит В характеризуется развитием тяжелой печеночной недостаточности с массивным гепатоцеллюлярным некрозом печени и наступлением коматозного состояния пациента в пределах 3-12 недель от начала появления симптомов болезни. Признаком развития фульминантного гепатита В является коагулопатия со снижением уровня протромбинового индекса (повышением длительности протромбинового времени). Прогностически неблагоприятно понижение протромбинового индекса до 30% и ниже (повышение длительности протромбинового времени более 50 с).

При фульминантном гепатите развивается гастроинтестинальное кровотечение, внутрисосудистая свертываемость крови, печеночная недостаточность.

При фульминантном гепатите В концентрации ДНК вируса и HBsAg в большинстве случаев быстро снижаются и наблюдается появление антител к HBsAg до наступления состояния прекомы. HBeAg обнаруживается редко. Происходит его быстрая сероконверсия не только в иммуноглобулины класса



М (IgM), но и класса G (IgG). Избыток антител к HBsAg приводит к образованию циркулирующих иммунных комплексов, накопление которых в печени, наравне с макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией, является основной причиной некровоспалительного разрушения этого органа. При этом характерным является то, что антитела к HBsAg продолжают выявляться все время. В то же время в ряде случаев при фульминантном гепатите В в фазе комы продолжают регистрироваться маркеры вирусной репликации ДНК вируса, HBsAg и HBeAg. С учетом этого, вариант фульминантного гепатита В с ранней сероконверсией обозначается как гипериммунный, а с продолжающейся активной репликацией - как иммунотолерантный.

После острого гепатита В в 5–10% случаев развивается хронический гепатит В, а в 0,4–2% - летальный исход. Характерной особенностью HBV-инфекции является наличие хронического (иногда пожизненного) вирусоносительства и HBsAg-носительства. Число носителей в 100–200 раз превышает число пациентов с диагностированной манифестной формой HBV - инфекции. Носительство HBsAg определяется как персистирующая HBV-инфекция печени без выраженного воспалительно-некротического процесса, и характеризуется наличием в крови HBsAg более 6 месяцев, отсутствием HBeAg, наличием анти-HBe, уровнем HBV ДНК в сыворотке крови  $<10^5$  копий/мл, нормальным уровнем АлАТ/АсАТ в сыворотке крови при повторном определении, отсутствием гистологической картины гепатита по данным биопсии печени. Течение и исход носительства HBsAg, как правило, имеют доброкачественный характер и зависят от длительности и тяжести предшествующего хронического гепатита. В некоторых случаях у носителей HBsAg могут развиваться обострения гепатита, которые подтверждаются повышением уровня АлАТ и могут сопровождаться реверсией анти-HBe/HBeAg.

#### *Диагностические критерии острого гепатита В*

1. Длительности течения инфекции (менее 6 месяцев);
2. Эпидемиологический анамнез о событиях, произошедших в течение инкубационного периода (последних 6 месяцев до появления симптомов заболевания) - наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек (включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов, случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBsAg);

3. Клиническая картина (постепенное начало болезни, наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4–5 недель, сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспептическим синдромом - снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела, ухудшением самочувствия на фоне появившейся желтухи, увеличением размеров печени;

4. Лабораторные данные: повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 10 раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркёров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

#### *Лечение пациентов острым гепатитом В*

Лечение при остром гепатите В проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация пациента обязательна. В связи с тем что 90-95% пациентов с острым гепатитом В выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства из них отсутствует. Пациентам назначается постельный режим. Эти меры необходимо соблюдать вплоть до исчезновения желтухи. При легких и среднетяжелых формах острого гепатита В возможен менее строгий режим. При хорошем самочувствии таким пациентам можно разрешать вставать с постели. После каждого приема пищи пациенты должны отдыхать. При ухудшении состояния, пациенту назначают постельный режим. Такая тактика позволяет избежать осложнений. Период выздоровления в 2 раза превышает период постельного режима в больнице. Главным образом, при остром гепатите В пациентам назначается парентеральное введение растворов глюкозы для поддержания на необходимом уровне энергии и жидкости.

В случае обнаружения холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают урсодезоксихолевую кислоту (8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400-800 мг/сут внутривенно или внутримышечно, для поддерживающей терапии внутрь 800-1600 мг/сут), проводится витаминотерапия - витамин А и витамин Е (аевит по 1 капсуле 2 раза в день).

При тяжелом течении болезни с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ОТП, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость пациентов с 15% (без трансплантации) до 60–80%. Пациент должен находиться в отделении интенсивной терапии, показаны постельный режим, предпочтительно (если возможно) энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать значительного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула рекомендуются очистительные клизмы.

Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается лактулоза по 30 мл 3–4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола внутримышечно 1 раз в сутки). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты.

При тяжелой форме болезни с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной дозе 1 раз в сутки внутрь ежедневно: ламивудин

(100 мг), энтекавир (0,5 мг), телбивудин (600 мг), тенофовир (300 мг). Рекомендуется проводить противовирусную терапию (ПВТ) не менее 3 месяцев после сероконверсии к анти-HBs или, по крайней мере, 12 месяцев после HBe-сероконверсии в отсутствие потери HBsAg. Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по HBsAg.

Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния пациента, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и пр. При появлении симптомов отека мозга необходимо провести интубацию трахеи для перевода пациента в режим искусственной вентиляции легких (ИВЛ), приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол.

При нарастании симптомов, указывающих на развитие внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и пр.) показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5–1,0 г/кг массы тела, при необходимости повторно. Такая терапия позволяет снизить внутричерепное давление до нормальных показателей через 15–30 минут. В норме внутричерепное давление составляет 5–15 мм рт. ст., а при фульминантном гепатите колеблется в пределах от 20 до 120 мм рт. ст. При одновременном развитии отека головного мозга и почечной недостаточности, маннитол допустимо применять лишь в сочетании с ультрафильтрацией. Комбинация методов позволяет поддерживать осмолярность ниже 320 мкмоль. У пациентов фульминантным гепатитом В при развитии отека головного мозга и почечной недостаточности могут кратковременно снизить внутричерепное давление (примерно до 20 мм рт. ст.) ранитидин и аминифиллин. Снижению внутричерепного давления могут способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременен), применение барбитуратов (тиопентал или фенobarбитал), гипотермии. Для достижения мочегонного эффекта используются антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепам внутримышечно 2–5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксibuтират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-Lаспартат 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора (максимальная скорость инфузии 5 г/ч, возможно повышение дозы до 40 г/сут).

В последние годы установлено, что кортикостероиды не оказывают влияния на эффективность лечения внутричерепной гипертензии с развитием отека мозга, на степень печеночного некроза, скорость излечения и состояние иммунной системы при остром вирусном гепатите, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Острый гепатит В имеет тенденцию к спонтанному разрешению, и применение кортикостероидов не оправданно.

Поскольку пациенты с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показаны трансфузии свежезамороженной плазмы, введение этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сутки внутривенно), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз (гордокс, трасилол, контрикал), способствующие также снижению цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема - важный этап в комплексной терапии пациентов с острой печеночной недостаточностью - осуществляется при помощи инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Следует поддерживать метаболический гомеостаз, корректируя часто развивающиеся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия. Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, нередко - почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза.

### ***Хронический гепатит В***

Хронический гепатит В (ХГВ) является исходом острого ГВ, протекавшего в клинически выраженной или субклинической форме. Хронический гепатит В характеризуется сохраняющимся воспалительным процессом в печени свыше 6 месяцев от начала острого заболевания. Основной причиной хронизации являются нарушения в иммунной системе, не обеспечивающие элиминацию возбудителя из организма пациента.

После установления диагноза хронический гепатит В кумулятивная частота развития цирроза печени в ближайшие 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет - 20%, а вероятность выживаемости пациентов компенсированным циррозом в течение 5 лет - 80–86%.

У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов.

В связи с тем, что вирус гепатита В не обладает цитотоксическим действием, в инфицированном организме образуется устойчивое двойное депо возбудителя. Первое - покинувшие гепатоциты свободные вирионы в циркулирующей крови, которые находятся в динамическом контакте с плазматическими клетками по всему организму. Второе - реплицирующиеся вирионы в

гепатоцитах, находящиеся в относительной изоляции от первого депо в крови. При этом продолжительность периода полужизни вириона в крови пациентов гепатитом В составляет 1 день, тогда как период полужизни инфицированных гепатоцитов составляет от 10 до 100 дней. Скорость эффекторных реакций гуморального иммунитета по нейтрализации вируса значительно превосходит скорости процессов апоптоза и цитолиза гепатоцитов. В связи с этим лимитирующей стадией элиминации вируса гепатита В из организма служит скорость эффекторных реакций цитотоксического иммунитета. Таким образом, причиной хронизации HBV-инфекции является недостаток активности цитотоксического иммунитета.

Чаще ХГВ формируется у лиц, перенесших легкую и среднетяжелую формы острого гепатита В, для которых характерно вялое начало, стертое течение желтушного периода с умеренной ферментемией. Клиника хронического гепатита В определяется гетерогенностью генотипа HBV, возможностью образования мутантных штаммов, возрастом пациента. При инфицированности ВГВ в перинатальном периоде обычно развивается первично-хронический гепатит в связи с иммунологической толерантностью новорожденного. В то же время массивное инфицирование ВГВ, особенно pre-core-мутантом ВГВ, у детей первых 2–3 месяцев жизни нередко приводит к развитию фульминантной формы болезни с летальным исходом. У детей старшего возраста и у взрослых формирование хронического гепатита В происходит в 2–10% случаев в исходе субклинических форм гепатита В, и очень редко в исходе манифестных форм острого гепатита В.

Хронический гепатит В характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, что нередко удается установить по жалобам при активном опросе пациента врачом. Наблюдается астеновегетативный синдром, вторичные печеночные знаки. Необходимо отметить, что у детей раннего возраста астенический синдром и вегетативные нарушения не выявляются. У данной группы пациентов крайне редко появляется диспепсический и абдоминальный синдромы (в виде периодически возникающих слабо выраженных болей в животе, чаще в эпигастральной области, реже в правой половине живота).

У большинства пациентов ХГВ размер печени на 2–3 см и более превышает нормальный. Селезенка увеличена практически у всех пациентов. Консистенция печени и селезенки эластичная, край ровный, безболезненный. Выявляется умеренная ферментемия, незначительное повышение тимоловой пробы и гамма-глобулинов. Определяются HBsAg, HBeAg, у всех пациентов - выявляется анти-HBcor IgM, являющийся маркером активной репликации вируса гепатита В.

Диагностика ХГВ в начальном периоде крайне затруднительна. Поэтому в комплексной диагностике необходимо обращать внимание на внепеченочные проявления заболевания. Геморрагический синдром как отражение коагулопатии вследствие хронической печеночной недостаточности встречается у 1/3 пациентов и проявляется незначительными экхимозами и редкими носовыми кровотечениями. Петехиальная сыпь, высыпания по типу папулезного акродерматита Джанотти-Крости, отражающие наличие тромбоцито-

пении встречается у пациентов с ХГВ не часто. Телеангиэктазии («сосудистые звездочки») выявляются у 1/5 пациентов ХГВ, слабо выражены и единичны в основном на открытых участках тела (лицо, тыльная поверхность кистей, реже предплечий). Пальмарная и плантарная эритема выявляется у 1/3 пациентов ХГВ.

В динамике течения процесса при ХГВ наблюдается последовательная смена активности воспалительного процесса – от высокой активности к малоактивному процессу. В первые 3–5 лет с начала заболевания выявляются высокоактивные формы ХГВ. В последующий промежуток до 5–10 лет течения ХГВ наступает стадия умеренной активности процесса в печени.

Необходимо отметить, что при данной инфекции имеет место здоровое носительство HBsAg, при котором отсутствуют клинические, лабораторные и гистологические признаки, характерные для хронического гепатита.

Пациенты с острым и хроническими гепатитами, циррозом печени должны госпитализироваться в инфекционные стационары, где устанавливается окончательный диагноз на основании комплексного клинико-лабораторного обследования.

Клиника ХГВ определяется степенью активности процесса. При минимальной степени активности воспалительного процесса (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены в 1,5–2 раза) и при низкой активности хронического гепатита (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены в 2–2,5 раза) состояние пациентов удовлетворительное, у некоторых пациентов отмечается астенический синдром после длительных нагрузок, ухудшение аппетита, умеренное увеличение печени и чувствительность ее при пальпации. У большинства пациентов селезенка не увеличена, отсутствуют внепеченочные проявления, у некоторых пациентов может появляться слабо выраженный капиллярит щек. При умеренной степени активности воспалительного процесса (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены в 5–10 раз выше нормы) у пациентов появляется адинамия, ухудшение аппетита, боли в животе, увеличение печени до 3–5 см (печень умеренно болезненна при пальпации), капиллярит щек, единичные телеангиэктазии. При выраженной степени активности воспалительного процесса (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены более чем в 10 раз выше нормы) клиника ХГВ выражена отчетливо. У пациентов отмечается астения, быстрая утомляемость при физической нагрузке, выраженные симптомы интоксикации, снижение аппетита, боли в животе, увеличение печени (до 6–10 см) и ее болезненность при пальпации, увеличение селезенки, субиктеричность склер, капиллярит щек, единичные телеангиэктазии, яркая пальмарная эритема, экхимозы на туловище и конечностях, кратковременные носовые кровотечения.

Постоянное воспалительное повреждение печени при хроническом гепатите В сопровождается макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией, в основном инициируемой хемотактическими и провоспалительными факторами, и одновременно поддерживается реакциями аутоиммунного и неспецифического иммунитета. Аутоиммунный и неспецифический иммунный ответ характеризуется появлением антиэндотелиальных аутоантител и аутоан-

тител к гладкой мускулатуре, другим антигенам печеночной ткани, нарастанием уровня ревматоидного фактора и других сывороточных иммуноглобулинов. В случае активного хронического гепатита В повреждения печени за счет этих процессов постепенно прогрессируют, а при хроническом гепатите В с низкой степенью активности, пока иммунопатогенные процессы протекают на постоянном уровне, степень повреждения печени на время стабилизируется за счет процессов ее регенерации.

#### *Диагностические критерии хронического гепатита В*

Диагностическими критериями хронического гепатита В являются:

1. Обнаружение в крови HBsAg более 6 месяцев, положительный результат по обнаружению ДНК вируса методом ПЦР в сыворотке крови;
2. Постоянно или периодически повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови;
3. Гистологическая картина хронического гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени).

#### *Лечение пациентов с хроническим гепатитом В*

Пациентам с хроническим гепатитом В главным образом лечение проводят в амбулаторных условиях. Необходимость в госпитализации возникает при установлении диагноза, обострениях и в терминальную фазу болезни при развитии прогрессирующей печеночной недостаточности.

Основная цель лечения хронического гепатита В - профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием ЦП и ГЦК, что возможно при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и означает исчезновение ДНК ВГВ из сыворотки крови. В настоящее время среди суррогатных маркёров эффективности лечения также рассматривают нормализацию АлАТ и АсАТ, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию HBeAg (для HBeAg-позитивных пациентов). С этой целью применяют аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Механизм действия этих препаратов основан главным образом на структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты назначаются внутрь (1 таблетка в сутки).

В настоящее время для лечения пациентов хроническим гепатитом В доступны шесть аналогов нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотидов (адефовир, тенофовир).

Основным недостатком использования аналогов нуклеозидов/нуклеотидов является формирование резистентности вируса в процессе лечения. Среди препаратов этой группы энтекавир и тенофовир являются наиболее эффективными ингибиторами вируса гепатита В с низким риском развития резистентности (менее 1,5% через 6 лет терапии), что позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора при проведении монотерапии.

Аналоги нуклеозидов/ нуклеотидов ингибируют РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВГВ, встраиваясь в вирусный геном в процессе обратной транскрипции, и таким образом подавляют вирусную репликацию. При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы ВГВ (мутаций устойчивости) аналоги нуклеозидов/нуклеотидов теряют способность встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента. Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости - справа. Например, M204I - замена метионина (М), аминокислоты дикого типа, в 204 положении домена обратной транскриптазы на аминокислоту изолейцин (I), наличие которой в данной позиции связано с возникновением мутации лекарственной устойчивости. Риск развития резистентности значительно отличается для разных лекарственных средств. Перед началом ПВТ исследование на наличие мутаций резистентности рекомендуется только в случае, если пациент ранее уже получал препараты из группы аналогов нуклеозидов или нуклеотидов и лечение оказалось неэффективным или было прервано по другим причинам. В ходе противовирусного лечения данное исследование рекомендуется, если наблюдаются признаки первичной резистентности или вирусологического прорыва.

Энтекавир назначают перорально 0,5 мг/сутки пациентам, ранее не получавшим аналоги нуклеозидов и 1,0 мг/сутки при наличии резистентности к ламивудину или телбивудину, у таких пациентов риск развития резистентности к энтекавиру составляет 6-15% через 1-2 года терапии.

Тенофовир назначают перорально в дозе 300 мг/сутки.

Наиболее экономически доступный препарат ламивудин, который является аналогом цитозина (фосфорилируется в трифосфат), встраивается в растущую цепь ДНК вируса, вызывая ее прерывание. Ламивудин назначается перорально в дозе 100 мг/сутки. Детям до 12 лет в суточной дозе 3 мг/кг массы тела. Однако ламивудин характеризуется очень высоким риском развития генетической резистентности за счет возникающих точечных мутаций ДНК-полимеразы HBV. Резистентность формируется у 24-39% пациентов в течение первых двух лет терапии.

Препараты характеризуются хорошим профилем безопасности. Побочные эффекты (недомогание, головная боль, тошнота, повышение температуры, лейкопения, депрессивный синдром) наблюдаются у 1-5% пациентов.

Комбинированная терапия интерфероном и ламивудином позволяет достичь более быстрого вирусологического ответа по сравнению с терапией пегилированными интерферонами, но по достижению устойчивого вирусологического или серологического ответа не имеет преимуществ перед монотерапией интерфероном.

Еще одним из широко применяемых аналогов нуклеозидов является адефовир. При назначении пациентам хроническим гепатитом В адефовира в течение 4 недель по 120 мг один раз в сутки, наблюдается снижение уровня ДНК HBV в плазме на 2 log<sub>10</sub>. При увеличении продолжительности терапии



адефовирусом до 12 недель у пациентов, получавших 60 или 30 мг препарата один раз в день, уровень ДНК HBV в сыворотке крови значительно снижается; у каждого пятого исчезает HBeAg. Необходимо отметить, что ламивудинорезистентные штаммы HBV могут оставаться чувствительными к адефовиру. Развитие резистентности к адефовиру наблюдается также часто.

Телбивудин назначается перорально в дозе 600 мг/сутки, характеризуется хорошим профилем безопасности, позволяет подавить репликацию HBV в течение 48 недель терапии у 60% пациентов при HBe-положительном и 88% при HBe-отрицательном ХГВ. Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньше, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром.

Одним из недостатков использования аналогов нуклеозидов является неопределенная продолжительность терапии. У HBeAg-положительных пациентов продолжительность терапии зависит от сроков анти-HBe сероконверсии, после достижения которой лечение должно продолжаться не менее 12 месяцев. Устойчивый серологический ответ в этом случае можно ожидать у 40-80% пациентов. При отсутствии анти-HBe сероконверсии у HBeAg-положительных пациентов, а также у HBeAg-отрицательных пациентов, и при циррозе печени, независимо от статуса HBeAg или анти-HBe сероконверсии показана длительная терапия аналогами нуклеозидов. Длительность лечения при HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В в настоящее время не определена. Терапия может ограничиваться наступлением клиренса HBsAg, который наблюдается крайне редко, менее чем у 5% пациентов в течение 2-4 лет терапии. Может ограничиваться достижением авиремии, сохраняющейся в течение 2-3 лет, при этом существует риск возникновения рецидива. Терапия может проводиться пожизненно.

Таким образом, основной целью лечения пациентов ХГВ является подавление репликации вируса (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе лечения и далее в течение всего периода терапии), устойчивая сероконверсия по HBeAg для HBeAg-положительных пациентов и сопутствующие этому биохимическая ремиссия (устойчивая нормализация уровня АлАТ), улучшение гистологической картины печени и предотвращение осложнений. Идеальным итогом лечения можно считать исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs, что наблюдается чрезвычайно редко.

Противовирусная терапия рекомендована пациентам с ХГВ при наличии следующих условий:

- уровень ДНК HBV в сыворотке крови более 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл);
- повышение активности АлАТ выше нормальных значений;
- наличие умеренного или выраженного некротического воспаления и/или умеренного фиброза (>F2) по результатам биопсии печени или неинвазивных методов исследования.

Противовирусная терапия может быть проведена и при нормальных значениях АлАТ при наличии фиброза 2-3-й стадий и наличии ДНК HBV в

сыворотке крови. При определении показаний к лечению необходимо учитывать также возраст пациента, сопутствующие заболевания, внепеченочные проявления, наличие гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза печени у ближайших родственников. У HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов при биохимической активности процесса (АлАТ в 2 раза выше верхней границы нормы) и высоких уровнях ДНК HBV в сыворотке крови ( $>20000$  МЕ/мл) показано назначение терапии. Проведение биопсии печени при этом не является обязательным, в качестве альтернативы в данном случае могут быть использованы неинвазивные методы оценки степени фиброза. У пациентов с компенсированным циррозом печени и наличием ДНК ВГВ противовирусная терапия назначается вне зависимости от показателей АлАТ. При декомпенсированном циррозе печени (ДНК HBV+) показано обязательная противовирусная терапия с использованием аналогов нуклеотидов.

В то же время от терапии можно воздержаться у HBeAg-положительных пациентов в возрасте до 30 лет, с постоянно нормальным уровнем АлАТ и высоким уровнем ДНК ВГВ, не имеющих каких-либо признаков поражения печени и отсутствием гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза печени у родственников. При этом такие пациенты подлежат обязательному диспансерному наблюдению каждые 3-6 месяцев.

HBeAg-отрицательные пациенты с постоянно нормальным уровнем АлАТ, определяемым каждые 3 месяца в течение не менее 1 года, и ДНК ВГВ (от 2000 до 20 000 МЕ/мл) при отсутствии каких-либо признаков поражения печени подлежат диспансерному наблюдению с определением уровней АлАТ каждые 3 месяца и HBV ДНК каждые 6-12 месяцев в течение не менее 3-х лет. После чего им выставляется диагноз неактивного хронического носительства ВГВ.

Оценка эффективности противовирусной терапии хронических гепатитов должна осуществляться путем использования критериев Европейской группы по изучению печени (таблица 58).

#### *Профилактика*

Неспецифическая профилактика: использование презервативов при половых контактах, отказ от рискованного сексуального поведения, применение одноразового медицинского инструментария всюду, где это возможно, надежная централизованная стерилизация многоразового инструментария сухим жаром либо автоклавированием; внутривенным наркоманам необходимо иметь индивидуальный многоразовый шприц либо пользоваться новым одноразовым для каждой инъекции.

В медицинской практике - сокращение до минимума показаний к переливанию цельной крови либо ее компонентов, скрининговое обследование всех доноров крови либо органов на предмет наличия в крови HBsAg. Использование защитной одежды (перчатки, фартук, нарукавники) врачами, средними и младшими медицинскими работниками, имеющими контакт с кровью либо иными биологическими жидкостями пациентов; врачам хирургических специальностей следует использовать непрорезаемые (кольчужные) перчатки при производстве парентеральных вмешательств.

Таблица 58. Оценка эффективности противовирусной терапии хронических гепатитов

Параметры эффективности	Показатели
Первичная ремиссия	Нормализация аланиновой аминотрансферазы в ходе лечения, подтвержденная не менее чем двумя последовательными анализами с интервалом в месяц, независимо от того, сохранилась ли ремиссия до конца лечения.
Стабильная ремиссия	Нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы в ходе первых 6 месяцев после лечения.
Длительная ремиссия	Стабильная нормализация аланиновой аминотрансферазы на протяжении 24 месяцев после окончания терапии.
Отсутствие ремиссии	Случаи, при которых спустя 3 месяца после начала терапии положительная динамика аланиновой аминотрансферазы отсутствует.
Рецидив	Повторное повышение аминотрансферазы в ходе лечения или в ближайшие 6 месяцев после окончания терапии
«Ускользание»	Повторное повышение аланиновой аминотрансферазы еще в ходе лечения

При частых и тесных внутрисемейных контактах с пациентами острым и хроническим гепатитом В - использование здоровыми членами семьи индивидуальной посуды, полотенец, гигиенических средств (зубных щеток, приборов для бритья).

Специфическая профилактика: проводится рекомбинантными вакцинами, представляющими собой высокоочищенный HBs-антиген, полученный из культуры генетически модифицированных дрожжей. Несмотря на то, что при инфицированности «ускользающим мутантом» ВГВ у вакцинированных против гепатита В лиц может возникать заболевание, вакцинация является эффективным методом борьбы с распространением инфекции. В настоящее время вакцинопрофилактика проводится новорожденным, подросткам старше 12 лет и лицам, относящимся к группам риска. Реализация таких программ в ряде стран Европы и Азии (Италия, Республика Беларусь, Тайвань и др.) позволила снизить заболеваемость не только острым гепатитом В, но и хроническим гепатитом, а также первичным раком печени. Уменьшение уровня носительства ВГВ в популяции приводит впоследствии к снижению риска заражения невакцинированных лиц.

Согласно календарю прививок, первую прививку выполняют в первые 24 часа после рождения ребенка, вторую - в возрасте 1 мес., третью - в 5 мес. Можно также прививать подростков и взрослых (в первую очередь относящихся к группам риска - имеющих постоянный контакт с пациентами острым и хроническим гепатитом В; постоянных реципиентов крови либо препаратов крови, например, гемофиликов; пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе; врачей и медсестер хирургических специальностей, работников медицинских лабораторий; доноров крови; студентов медицинских факультетов университетов; проституток, наркоманов, гомосексуалистов и др.). В этом случае вакцинация производится троекратно по схеме 0 - 1 - 6 месяцев.

Считается, что стойкий иммунитет после полного курса вакцинации сохраняется у большинства вакцинированных (92%) в течение 7-10 лет; поэтому каждые 10 лет после проведенного полного курса вакцинации рекомендуется однократная ревакцинация.

Вакцинация в инкубационном периоде ГВ не предотвращает развитие клинической картины заболевания; вакцинация в периоде ремиссии хронического гепатита В не оказывает влияния на ход заболевания и в целом бессмысленна, хотя и не представляет вреда для пациента.

#### **7.4.4. Гепатит D**

Гепатит D (ГД) - антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита D и характеризующаяся преимущественным поражением печени.

##### *Этиология*

Вирус гепатита D (ВГД) не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов, представляет собой сферическую частицу диаметром 36 нм, в центре которой находится сферический антиген (HD-Ag) и РНК. Геном вируса содержит 1758 нуклеотидов. Наружная оболочка частицы образована поверхностным антигеном вируса гепатита В - HBsAg. HDV не может существовать без репликации HB-вируса, поэтому его называют вирусом паразитом, или вирусом-саттелитом. Вирус гепатита В выполняет при этом хелперную функцию, то есть роль помощника для размножения ВГД. Поэтому ВГД-инфекция протекает всегда вместе с HBV-инфекцией. ВГД располагается в основном в ядрах гепатоцитов и изредка в цитоплазме. Репликация вируса гепатита D происходит в ядре инфицированной клетки, не исключается, что это происходит с помощью клеточной РНК-полимеразы.

##### *Эпидемиология*

Гепатит D широко распространен в мире. Интенсивность распространения вируса в различных регионах мира значительно колеблется, но в целом повторяет ситуацию при гепатите В. Так же как и вирус гепатита В, вирус гепатита D имеет генотипические различия.

По оценкам, в глобальных масштабах 5% людей, позитивных на HBsAg, коинфицированы ВГД. Районы с высокой распространенностью включают Средиземноморье, Ближний Восток, Пакистан, Центральную и Северную Азию, Японию, Тайвань, Гренландию, некоторые части Африки (в основном, Африканский Рог и Западную Африку), бассейн Амазонки и некоторые части Тихого океана. В Северной Америке, Северной Европе, Южной Африке и Восточной Азии распространенность невысокая.

Источником инфекции являются пациенты с острым и хроническим гепатитом D, вирусоносители, а также носители антител к вирусу гепатита D, так как известно, что у таких лиц одновременно можно обнаружить РНК вируса гепатита D.

Передача инфекции происходит так же, как и при гепатите В (парентеральным, половым путем, от матери плоду). К данной инфекции восприим-

чивы носители HB - вируса («здоровые» носители HBsAg) и пациенты с хроническим гепатитом В. Инфекция возникает как спорадически, так и в виде вспышек. Наиболее часто HDV-инфекция встречается в возрасте 20-39 лет, причем у мужчин в 1,5 раза чаще, чем у женщин.

#### *Патогенез*

Инфекционный процесс, обусловленный вирусом гепатита D, проявляется прежде всего появлением HD-Ag в крови. Дельта-антигенемия может быть кратковременной или продолжительной, в зависимости от того, как происходило инфицирование и имеется ли интегрирование HB-вируса в геном гепатоцита.

Механизм хронизации дельта-инфекции точно не установлен. Его связывают с дефектами и особенностями иммунобиологического реагирования. При этом создаются благоприятные условия для потенцированного воздействия ВГД, способного интегрировать (встраиваться) в геном гепатоцита, и для ВГД, обладающего прямым цитопатическим действием. В результате этого процесс в печени принимает тяжелое прогрессивное течение вплоть до развития массивного некроза печени и быстрого развития цирроза.

Патоморфологических различий при клинически близких формах гепатита В и D нет.

#### *Клиника*

Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта-инфекции. Характер ее течения лимитируется продолжительностью HBs-антигенемии: по мере ее истощения прекращается и синтез вируса гепатита D и завершается дельта - зависимый патологический процесс.

HDV-инфекция развивается в виде коинфекции или суперинфекции. При коинфекции происходит одновременное заражение вирусом гепатита В и вирусом гепатита D лиц, не болевших ранее HBV-инфекцией (не имеющих до инфицирования маркеров HBV-инфекции). В этом случае развивается острый (ГВ+ГД) гепатит с появлением серологических маркеров сразу двух острых инфекций. При коинфекции гепатит обычно бывает острым и заканчивается выздоровлением.

При суперинфекции HDV-инфекция наслаивается на текущую HBV-инфекцию у здоровых носителей HBsAg, у реконвалесцентов ГВ, у пациентов с хроническим ГВ. При этом развивается клиника острого вирусного гепатита дельта, сопровождающегося появлением антител к дельта-антигену. При суперинфекции течение дельта-инфекции определяется продолжительностью персистенции ВГД. Поскольку при хронической HBV-инфекции (у носителей HBsAg, пациентов с хроническим ГВ) в клетках печени постоянно нарабатывается большое количество HBsAg, вирус гепатита D попадает в очень благоприятные условия для своей репликации. Такое течение болезни приобретает особую опасность и непредсказуемость. Во-первых, в этих условиях высока вероятность возникновения фульминантного гепатита, поскольку при диффузном поражении гепатоцитов HB-вирусом наслаившийся дельта-вирус может быстро поразить всю паренхиму печени с развитием массивного некроза печени в результате прямого цитопатического действия ВГД на

гепатоциты. Во-вторых, у пациентов с хроническим ГВ при наложении ВГД очень велика вероятность прогрессирования патологического процесса в печени с быстрым развитием хронического гепатита с высокой степенью активности и цирроза печени. При суперинфекции выявляют маркеры острой HDV-инфекции и маркеры HBV-инфекции в зависимости от ее стадии. Следует отметить, что дельта-вирус может оказывать супрессивное (подавляющее) действие на репликацию ВГВ, поэтому титр HBsAg и других маркеров HBV-инфекции может снижаться, в том числе и до не выявляемого с помощью используемых в практическом здравоохранении методов уровня.

Принято считать, что все случаи острого гепатита D клинически выражены и протекают тяжелее, чем гепатит В. Инкубационный период при коинфекции может составлять всего 4-5 дней, при суперинфекции он длится 3-7 недель. Клинические проявления преджелтушного периода при гепатите D подобны гепатиту В, но он обычно короче и протекает более остро и бурно. При суперинфекции в преджелтушном периоде могут быть проявления отечно-асцитического синдрома. Желтушный период характеризуется нарастанием симптомов интоксикации, значительным (в результате массивного цитолиза гепатоцитов) повышением активности трансаминаз, гипербилирубинемией.

Для острого ГВ+ГД гепатита, т.е. для коинфекции, характерно бифазное течение заболевания с двумя пиками повышения уровня трансаминаз, билирубина и клиническим ухудшением. Первая волна связана с активной репликацией и экспрессией ВГВ. Вторая волна связана с началом репликации ВГД. Интервал между этими волнами составляет 15-32 дня. Соответственно, первая волна будет сопровождаться появлением маркеров активной репликации ВГВ, вторая волна - маркерами репликации ВГД.

При остром гепатите D, развивающемся у носителей ВГВ, то есть при суперинфекции, симптоматика желтушного периода подобна гепатиту В, что создает трудности в клинической диагностике. Характерны гепатоспленомегалия, ранние признаки хронизации, нарушение белково-синтетической функции печени. Период реконвалесценции длительнее, чем при гепатите В. В течение нескольких месяцев сохраняются слабость, утомляемость.

Исходы коинфекции: полное выздоровление при остром циклическом течении гепатита с полной элиминацией вирусов; фульминантный гепатит с развитием печеночной комы на 4-5-й день желтухи и летальным исходом; развитие хронического гепатита B+D (в 1-3% случаев).

Исходы суперинфекции: развитие хронического гепатита D у 70-80% пациентов с быстрым прогрессированием в цирроз; развитие фульминантного гепатита (в отличие от B+D-гепатита, развитие печеночной комы при этом не всегда приводит к летальному исходу); полное выздоровление (редко).

Хронический дельта-гепатит не имеет клинических симптомов, строго характерных только для этого заболевания. Основные симптомы - выраженная слабость, вторичные печеночные признаки (крупные «звездочки» на лице, спине, плечевом поясе, пальмарная эритема), увеличение печени и селезенки (часто в большей степени, чем печени). Характерным для хронической

HDV-инфекции являются «немотивированные» ознобы с повышением температуры до 38-39° С в течение 1-3 дней без катаральных явлений, с ферментативным обострением и умеренной желтухой, частый отечно-асцитический синдром. Заболевание имеет волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий, что заставляет пациента часто обращаться к врачу. У части пациентов возможна длительная клиничко-лабораторная стабилизация процесса.

Имеются различия в течении и исходах хронического ГД в зависимости от уровня репликации ВГД и ВГВ. У пациентов с активной репликацией ВГД и отсутствием или низким уровнем репликации ВГВ (в крови тестируется HBsAg, анти-HDV IgM, анти-HBe) чаще развивается тяжелое поражение печени - с выраженной степенью активности процесса, с формированием цирроза. У лиц с активной репликацией ВГД и ВГВ (в крови тестируется HBsAg, анти-HDV IgM, анти HBc IgM, HBeAg) преобладает хронический гепатит с умеренной степенью активности. Неблагоприятный исход хронического гепатита D наблюдается значительно реже у лиц, в крови которых тестируются маркеры активной репликации только HDV, в отличие от лиц с одновременной активной репликацией ВГД и ВГВ.

Причиной летальных исходов при хроническом ГД являются декомпенсация цирроза печени с развитием поздней печеночной комы, кровотечение из варикозно расширенных вен, цирроз, рак.

#### *Диагностические критерии гепатита D*

Антиген вируса гепатита D может быть выявлен в печеночной клетке или сыворотке иммунофлюоресцентным или иммунопероксидазным методом. При остром гепатите D антиген вируса циркулирует в крови недолго, хотя в гепатоцитах может продолжаться его синтез. При хроническом гепатите D антигены вируса могут быть выявлены как в гепатоцитах (при биопсии), так и в сыворотке крови в течение длительного времени. Для обнаружения антигенов вируса гепатита D в сыворотке крови с помощью детергентов разрушают наружную оболочку вируса и проводят твердофазный вариант иммуноферментного анализа.

РНК вируса гепатита D определяется в гепатоцитах и сыворотке крови (с применением полимеразноцепной реакции) параллельно с антигеном вируса и некоторое время после его исчезновения. Обнаружение РНК-ВГД в крови пациентов гепатитом D свидетельствует об активной репликации вируса и коррелирует с наличием антигена в печени. Современные диагностические наборы для определения РНК вируса гепатита D позволяют обнаружить 10-100 копий/мл.

Антитела к вирусу класса IgM (маркер активной репликации ВГД) впервые обнаруживаются на 10-15-й день заболевания и сохраняются в течение последующих 2,5-3 месяцев. В период обострения хронического гепатита D регистрируется повышение титров анти-HDV IgM ( $1:10^5$ – $1:10^6$ ), а в периоды ремиссий - их снижение.

Антитела к вирусу класса IgG (анти- ВГД IgG) при острой инфекции появляются на 5-9-й неделе заболевания, циркулируют в течение нескольких

месяцев. При коинфекции титр анти- ВГД (суммарных антител) обычно не превышает  $1:10^3$ , тогда как при суперинфекции анти - ВГД обнаруживается в более высоких титрах. Этот показатель является одним из лабораторных критериев дифференциации ко- и суперинфекции вирусом. У пациентов с хроническим гепатитом D анти- ВГД выявляются постоянно в высоких титрах.

При вирусном гепатите D необходимо проводить морфологический контроль биоптатов печени, т.к. это позволяет получить данные о развитии цирроза печени, нередко регистрируемый при данной инфекции уже в первые два года болезни.

#### *Лечение*

Лечебная тактика при гепатите D такая же, как и при гепатите B, в зависимости от тяжести течения и стадии болезни. В связи с прямым цитопатическим действием дельта-вируса применение кортикостероидов противопоказано. Этиотропная терапия не разработана.

Для пациентов с фульминантным гепатитом и болезнью печени на последних стадиях может рассматриваться возможность трансплантации печени.

#### *Профилактика*

Комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости гепатита B, одновременно ограничивает распространение гепатита D. Скрининг донорской крови на HBsAg сводит к минимуму риск посттранфузионного гепатита дельта, однако полностью его не исключает. Антитела к HBsAg (анти-HBs), образовавшиеся в результате вакцинации против гепатита B или результате перенесенной ранее HBV - инфекции, предохраняют от инфекции.

*Неспецифическая профилактика* – как при ВГВ.

*Специфическая профилактика* – вакцинация против ГВ по обычной схеме, т.к. в отсутствие ОГВ либо ХГВ вирус гепатита D не может развиваться.

### **7.4.5. Гепатит С**

По всему миру заболеваемость и смертность, обусловленная вирусом гепатита С (ВГС), продолжает увеличиваться. Примерно 700 000 человек ежегодно умирают от осложнений, связанных с гепатитом С, таких как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и печеночная недостаточность. Вирус гепатита С – одна из ведущих причин хронического поражения печени во всем мире. Последствия хронического гепатита С (ХГС) весьма вариабельны – от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) или без него. По имеющимся оценкам, в мире число пациентов с ХГС составляет около 160 млн, причем большинство даже не подозревают о наличии у них данной инфекции. Клиническая помощь пациентам с ВГС-ассоциированным поражением печени за последние 20 лет существенно улучшилась. Это связано с углубленными исследованиями по патофизиологии данного заболевания, а также с совершенствованием методов диагностики, лечения и профилактики.



Гепатит С (ГС) - антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита С, характеризующаяся преимущественным поражением печени и внепеченочными проявлениями.

#### *Этиология*

Вирус гепатита С представляет собой мелкий вирус (40–50 нм в диаметре) с однонитчатой, линейной, положительно заряженной РНК.

Геном вируса кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным, наряду с белками сердцевины, относят и гликопротеины оболочки (Е1–Е2). Неструктурную область представляет комплекс белков с ферментативной активностью (NS1, NS2, NS3, NS4, NS5). Наиболее консервативны С-протеин и NS5, гипервариабельны - белки внешней оболочки Е1–Е2 и NS1. К каждому из этих белков, структурных и неструктурных, вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Вариабельность их соотношения определяет существование разных серотипов.

Таксономический анализ выявил принадлежность ВГС к семейству *Flaviviridae*, представляя в нем третий самостоятельный род, отличный от первых двух (пестивирусы, флави вирусы). Существенной особенностью характеристики вируса гепатита С является его генетическая неоднородность, соответствующая особенно быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов. Они отличаются друг от друга иной последовательностью нуклеотидов. Согласно классификации выделяют 8 генотипов, пронумерованных от 1 до 8, и более 80 субтипов, обозначаемых прописными латинскими буквами (a, b, c и т.д.). Для клинической практики достаточно разграничивать 5 генотипов вируса: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a.

В настоящее время вариабельность генома ВГС рассматривается на трех уровнях. Первый уровень составляют генотипы (гомология приблизительно 70%). Второй уровень составляют субтипы (гомология от 77 до 80%). Третий уровень представляют изоляты (гомология от 91 до 99%), среди них выделяют квазивиды - близкородственные варианты одного и того же изолята вируса гепатита С, которые возникают в результате мутаций в ходе репликации вируса в организме человека. Квазивиды имеют большое биологическое значение, т.к. они могут быть причиной неспособности организма самостоятельно элиминировать возбудитель на ранней стадии. Образование квазивидов в течение всего периода заболевания приводит к ускользанию от иммунного ответа, а также к формированию резистентности к противовирусным препаратам. Кроме того, исходя из данной концепции, не исключается возможность повторного инфицирования вирусом гепатита С.

#### *Эпидемиология*

ГС относится к нетрансмиссивным кровяным вирусным инфекциям. Установлено, что кроме человека гепатитом С болеют только шимпанзе.

Установлены географические различия в распространении разных генотипов ВГС. В Японии, на Тайване, частично в Китае, регистрируются преимущественно генотипы 1b, 2a, 2b. Тип 1b называют «японским». В США преобладает 1a - «американский» генотип. В Европейских странах преобла-

дает генотип ВГС 1a, в Южной Европе заметно возрастает доля генотипа 1b. В Республике Беларусь и России чаще регистрируется генотип ВГС 1b, далее с убывающей частотой - 3a, 1a, 2a. Генотип 1 является наиболее распространенным и составляет 46.2% от всех случаев заражения гепатитом С, затем следует генотип 3 (30.1%).

Механизм заражения парентеральный, пути передачи множественные - искусственные и естественные. Допускают и иные, еще не установленные пути заражения HCV-инфекцией, в том числе - в виде аэрозоля, однако такое предположение фактических подтверждений не имеет.

Источником инфекции являются больные гепатитом С, прежде всего, с хроническим течением, и хронические латентные носители HCV.

Существуют два основных пути передачи ВГС: парентеральный и от матери к плоду.

По оценкам экспертов, более 50% случаев ГС связаны с парентеральным механизмом передачи. Широкое использование гемотрансфузий до введения контроля за донорами способствовало распространению заболевания при использовании крови и ее препаратов. Вирус попадает в кровь при любых парентеральных манипуляциях: гемотрансфузиях, инъекциях, при посещении стоматолога и гинеколога, оперативном вмешательстве, зондовом обследовании и др. Очевиден риск передачи ВГС через инъекционное оборудование. К группе риска относятся больные, находящиеся на гемодиализе (инфицированность составляет 25-50%), страдающие гемофилией (70-80%) и другими заболеваниями крови, получающие плазму, гемоконцентраты, иммуноглобулины.

Большинство случаев гепатита С обусловлено несоблюдением санитарно-гигиенических правил наркоманами, вводящими наркотики внутривенно (повторное использование нестерильных шприцев и игл, нестерильная фильтрация вводимых препаратов и др.). Вполне вероятна возможность передачи ВГС во время выполнения татуировки, при акупунктуре и любых повреждениях целостности кожных покровов нестерильными инструментами.

Имеют место случаи профессионального заражения гепатитом С медицинских работников с передачей ВГС при случайных уколах использованными иглами, хотя такие случаи наблюдаются весьма редко. В то же время, уровень инфицированности вирусом гепатита С среди медицинских работников в среднем в 3-5 раз выше, чем среди обычного населения. Серологическое наблюдение за врачами и медсестрами, с которыми произошли такие несчастные случаи, показало, что сероконверсия при инфицировании вирусом гепатита С происходит относительно нечасто (от 0 до 10%). Нет убедительных доказательств эффективности пассивной иммунопрофилактики после несчастного случая, поэтому особое внимание медицинские работники должны уделять соблюдению универсальных мер предосторожности и использованию индивидуальных защитных средств.

Результаты большинства исследований показывают, что имеется низкая вероятность передачи инфекции от женщины, у которой обнаружены антитела к вирусу гепатита С, новорожденному ребенку. Низкая частота верти-

кальной передачи вируса гепатита С может быть объяснена развитием вирусоспецифического CD4+-клеточного иммунного ответа, возможно, обладающего протективным действием.

До настоящего времени отсутствуют убедительные выводы о частоте передачи ВГС половым путем. Результаты большинства исследований, проведенных в странах Европы и Северной Америки, показали очень низкую распространенность гепатита С среди половых партнеров людей, инфицированных вирусом гепатита С.

Примерно у 40% пациентов с хроническим гепатитом С не удается точно установить путь инфицирования. В таких случаях возможно использовать термин «спорадический гепатит С».

#### *Патогенез*

Также, как и при других вирусных гепатитах основным моментом в патогенезе гепатита С является проникновение вируса в гепатоциты. В отличие от гепатита В при гепатите С не происходит интеграции вируса в геном гепатоцита. Вирус гепатита С обладает прямым цитопатическим действием. Кроме того, имеет место иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов, представляющее собой или непосредственное взаимодействие цитотоксических Т-лимфоцитов с клетками-мишенями, или опосредованное цитокинами. Особое значение имеет индуцированный вирусом гепатита С аутоиммунный механизм повреждения гепатоцитов и развивающиеся аутоиммунные процессы, что обуславливает выраженную лимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов вплоть до формирования лимфоидных фолликулов при относительно меньшей инфильтрации паренхимы.

В то же время быстрой санации гепатоцитов от вируса не происходит в связи со слабой иммуногенностью вируса гепатита С. Важным механизмом «ускользания вируса» из-под иммунного контроля является высокая изменчивость патогена, связанная с непрерывным обновлением его антигенной структуры. В результате образования квазитипов поддерживается активная репликация вируса, при этом скорость мутаций превышает скорость репликации, что обеспечивает многолетнюю персистенцию вируса гепатита С. Кроме того, вирус гепатита С способен индуцировать пептиды, являющиеся функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов. Вызываемая «Т-клеточная анергия» блокирует хелперную и цитотоксическую активность, что также способствует хронизации инфекционного процесса. Напряженность гуморального иммунного ответа выражена слабее, чем при гепатите В. Появляющиеся в крови больных гепатитом С антитела к вирусу практически лишены вируснейтрализующих свойств.

Одним из факторов, влияющих на темпы прогрессирования HCV-инфекции, является гетерозиготность по гену гемохроматоза, что сопровождается избыточным отложением железа в печени, коррелирующие со степенью фиброза. Необходимо отметить, что и вторичный гемосидероз, не обусловленный генетическими факторами, тоже играет роль в прогрессировании хронического гепатита С. Имеют значения и другие генетические факторы,

определяющие предрасположенность к фиброгенезу, в частности гетерозиготность по фенотипу Pi MZ дефицита  $\alpha$ -1 антитрипсина.

Для вируса гепатита С характерна внепеченочная репликация, главным образом в В-лимфоцитах, периферических мононуклеарах, в клетках костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, что обуславливает клинику поражения других органов и систем организма с внепеченочными проявлениями. Вирус гепатита С вызывает хроническую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего наблюдается повышенная продукция иммуноглобулинов и образование иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов и ревматоидного фактора. Для вирусного гепатита С характерно появление большого количества внепеченочных поражений, с различными патогенетическими механизмами их развития. Наряду с активацией В-лимфоцитов, развивающиеся при гепатите С механизмы молекулярной мимикрии приводят к образованию у больных органоспецифических антител: к тиреоглобулину, микросомам щитовидной железы, тромбоцитам и др.

#### *Клиника*

Гепатит С (ГС) отличается многолетним торпидным, латентным или малосимптомным течением, большей частью остающимся нераспознанным. В дальнейшем ГС может бурно финишировать с развитием цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Такое течение инфекционного процесса индуцируют практически все генотипы вируса. Имеются данные о преимущественных темпах прогрессирования хронического течения HCV-инфекции, вызванной генотипом 1b. Инфекция при полном или почти полном отсутствии клинических проявлений может продолжаться многие годы, в среднем 15-20 лет.

#### *Острый гепатит С*

Острый гепатит регистрируется в 10-20% случаев. Инкубационный период составляет 7-8 недель с возможными колебаниями от 3-4 недель до 4-6 месяцев и больше. Клиническая симптоматика скудная. Самочувствие пациента удовлетворительное, жалобы не возникают, сохраняется трудоспособность, желтухи нет. Соответственно, не возникает повода для обращения за медицинской помощью. Вместе с тем, при целенаправленном обследовании уже в эту фазу может быть выявлено нерезко выраженное увеличение печени, как правило, без сочетанного увеличения селезенки. Через 7-8 недель после заражения фиксируется первый пик повышения аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), знаменующий окончание инкубации. Сероконверсия с появлением в крови специфических антител наступает позже. Сроки первичного выявления варьируют в широких пределах от 5 до 50 недель после заражения, в среднем - через 15-20 недель. Это определяет значительную частоту отрицательных результатов индикации анти-HCV - до 10% у пациентов ГС с подтверждением диагноза обнаружением ВГС-РНК.

Некоторые пациенты отмечают слабость, вялость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, снижение толерантности к пищевым нагрузкам, иногда ощущение тяжести в правом подреберье. Форма болезни чаще безжелтушная, реже с желтухой малой интенсивности (субиктеричность склер,

слизистой неба, легкое окрашивание кожных покровов, транзиторная холурия и ахолия). Признаки интоксикации выражены незначительно, течение болезни легкое. Закономерно повышается АлАТ, чаще с повторными пиками, реже постоянно. Степень повышения значительная, с превышением нормы в 5-10 раз и больше. При желтушной форме гипертрансаминаземия сочетается с незначительным увеличением общего содержания билирубина и его прямой фракции. Методом ПЦР в крови обнаруживается ВГС-РНК при нередко еще отрицательных результатах индикации анти-НСV.

Острый гепатит С, латентный или клинически манифестный, может закончиться выздоровлением с элиминацией вируса. Однако нередко гиперферментемия сохраняется и после исчезновения ВГС-РНК. И, наоборот, нормальный уровень АлАТ необязательно свидетельствует о прекращении вирусемии. Поэтому нормализация АлАТ сама по себе, при отсутствии контроля за НCV-РНК, не характеризует окончание инфекционного процесса. Динамика антител к вирусу в этом отношении также малоинформативна. Истинных реконвалесцентов после острого гепатита С немного. У значительно большей части пациентов острая фаза сменяется латентной с многолетним персистированием инфекционного процесса. Фульминантный гепатит С регистрируется редко, преимущественно на Дальнем Востоке (Япония, Тайвань). В Европе и США фульминантное течение наблюдается крайне редко, что, по видимому, связано с генотипическими различиями ВГС. Несколько чаще регистрируется субфульминантный вариант ГС. При использовании ПЦР обнаруживается ВГС-РНК в сыворотке крови и ткани печени.

### ***Хронический гепатит С***

Хронический гепатит (ХГС) представляет основную клиническую форму. Хронизация после острого гепатита С регистрируется более чем у 75–80% больных. Преимущественно формирование ХГС установлено при инфицировании вирусом гепатита С генотипа 1b. Хронический гепатит нередко проявляется гиперферментемией, стабильной или, чаще, перемежающейся, при отсутствии клинических, субъективных или объективных, проявлений болезни. В большинстве случаев хронический гепатит С имеет бессимптомное или мягкое течение вплоть до поздних стадий, когда развивается цирроз печени и тяжелые осложнения хронического заболевания печени; желтуха при этом является плохим прогностическим признаком. У некоторых пациентов клинические проявления наблюдаются только при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Несмотря на это, качество жизни (работа, сон, отдых, развлечения), связанное со здоровьем и физическим статусом, у больных хроническим гепатитом С существенно ниже, чем в общей популяции.

В ряде случаев для хронического гепатита С характерны признаки астении. Пациенты предъявляют жалобы на быструю утомляемость, слабость, недомогание, прогрессирующее снижение трудоспособности, нарушение сна. При этом характерны также ухудшение аппетита, похудание. Основным объективным признаком является увеличение и уплотнение печени, нередко в сочетании с увеличением селезенки.

Необходимо подчеркнуть, что у большинства пациентов наблюдается медленное прогрессирование заболевания, однако в ряде случаев цирроз печени развивается быстро, в особенности у инфицированных в более старшем возрасте, при наличии сопутствующего алкоголизма, лейкоза, коинфекции ВГВ и ВИЧ. Уровень аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) имеет тенденцию к значительным колебаниям в течение многих месяцев и лет (от 2 до 8 верхних пределов нормы). Наблюдаются как более высокие, так и нормальные значения АлАТ. Колебания АлАТ коррелируют с уровнем вирусемии. В фазу ремиссии содержание АлАТ снижается. Однако даже в отсутствие повышения активности АлАТ может наблюдаться прогрессирование поражения печени (в присутствии ВГС).

В клинической картине хронического гепатита С имеют место многочисленные внепеченочные проявления. Гепатит С называют «многоликим». Доказана внепеченочная репликация вируса гепатита С в мононуклеарах, в В-лимфоцитах, в клетках костного мозга. Иммунный ответ на ВГС может приводить к развитию эссенциальной смешанной криоглобулинемии (ЭСК). У пациентов с ЭСК в сыворотке с высокой частотой обнаруживаются anti-ВГС, ВГС РНК и комплексы ВГС–антиген–антитело в криопреципитатах. Криоглобулинемия при данной инфекции может проявляться дерматитами, васкулитами, нейропатиями, миалгиями, артралгиями (с появлением в крови ревматоидного фактора и антинуклеарных антител), а также мембранпролиферативным гломерулонефритом и, возможно, синдромом хронической усталости.

Установлено достоверно более частое выявление при данной инфекции неходжкинской В-лимфомы, моноклональной гаммапатии, поздней кожной порфирии, плоского лишая (*lichen planus*). Кроме того, необходимо дальнейшее уточнение возможной взаимосвязи гепатита С и проявлений аутоиммунного тиреоидита, рака щитовидной железы, синдрома Шегрена, альвеолярного легочного фиброза, сахарного диабета, нефропатии (не обусловленной криоглобулинами) и атеросклероза аорты.

Имеются единичные наблюдения о сочетании вирусного гепатита С и ряда заболеваний (псориаза, периферических/ центральных нейропатий, хронического полиартрита, ревматоидного артрита, узелкового полиартериита, синдрома Бехчета, полидерматомиозита, фибромиалгии, хронической крапивницы, хронического зуда, псевдо-саркомы Капоши, витилиго, гипертрофической кардиомиопатии, язвы роговицы Турена, электролитных дисфункций, *necrolytic acral erythema*).

Особое внимание привлекает ассоциированная с ВГС апластическая анемия, которая выявляется при длительном течении инфекции и может приобретать тяжелое течение. У пациентов с хроническим гепатитом С вирус может выступать в роли пускового механизма локальных иммунных реакций, приводящих к развитию морфологических изменений в слюнных железах, характерных для синдрома Шегрена - лимфоцитарного сиалоаденита. Учитывая широкий круг заболеваний, вызываемых вирусом гепатита С выдвинуто предложение переименовать гепатит С в инфекцию вирусом гепатита С.

Близость эпидемиологической характеристики, актуальность практически всех путей передачи определяет значительную частоту сочетанного развития ВГС и ВГВ. Сочетанная инфекция с наибольшей частотой регистрируется у лиц, употребляющих наркотики с внутривенным введением. Этим определилась и преимущественная регистрация микст-гепатита у мужчин молодого возраста. Клинические и сероэпидемиологические данные у большей части пациентов указывают на наложение ВГВ на предшествующий хронический гепатит С или о сочетанном заражении. При ВГС/ВГВ микст-гепатите у небольшой части пациентов выявляются и маркеры ВГД. Клинические проявления при микст-гепатите в основном соответствуют HBV-моноинфекции. При хроническом течении микст-гепатита значительно чаще отмечается малигнизация.

Особое значение имеет врожденный гепатит С. Принято считать, что хронический гепатит С может развиваться примерно у 5% детей, которые были рождены ВГС-положительными женщинами. Степень риска резко возрастает при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции.

В настоящее время не установлено влияния наличия хронического гепатита С у матери на появление угроз прерывания беременности, на продолжительность беременности, на формирование петрификатов в плаценте, на оценку проявлений жизни при рождении по шкале Апгар, на развитие задержки внутриутробного развития (по доле новорожденных, оцениваемых как маленькие и маловесные к сроку гестации) и на оценку функциональной зрелости новорожденного по уровню непрямого гипербилирубинемии в первый месяц жизни. Однако у детей, рожденных от женщин с хроническим гепатитом С, чаще регистрируется незрелость по морфологическим признакам. Однако ни течение заболевания у беременных женщин, ни состояние новорожденного не дает оснований убеждать молодых женщин, инфицированных вирусом гепатита С, отказываться от беременности.

У 50% детей с врожденным гепатитом С наблюдается хроническая бессимптомная HCV-инфекция с непостоянной виремией. Около 30% детей имеют хроническую активную инфекцию (с повышенной активностью АлАТ, с постоянной персистенцией РНК ВГС и в ряде случаев - гепатомегалию).

В процессе течения заболевания у детей с врожденным гепатитом С могут развиваться изменения в HVR1 генома вируса гепатита С и разнообразие квазивариантов. В то же время врожденный ГС не оказывает влияния на рост и вес детей. Однако латентное клинико-биохимическое течение врожденного ГС не исключает прогрессирования патологического процесса в печени. У небольшой части детей с ГС конечные стадии поражения печени могут развиваться уже в детском возрасте. В острый период обнаруживаются характерные для всех неонатальных гепатитов признаки: гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов, внутриклеточные и внутриканальцевые холестазы, портальные инфильтраты, иногда очаги гемопоэза вне и внутри долек. Позднее выявляются признаки хронического поражения печени, включая характерные для ГС изменения (формирование лимфоидных фолликулов, сочетание белковой и

жировой дистрофии гепатоцитов, изменения желчных канальцев). Спонтанный клиренс могут иметь приблизительно 21% детей в возрасте до 3 лет.

Неонатальная летальность от врожденного ГС в большинстве стран, включая эндемичные Италию и Японию, не регистрируется.

#### *Диагностические критерии гепатита С*

В отличие от гепатита В, в диагностике которого учитываются антигенные и антительные маркеры, при гепатите С методом ИФА улавливаются только антитела. Антигены вируса гепатита С, если и попадают в кровь, то в количествах, которые практически не улавливаются. Это существенно ограничивает возможности оценки течения и активности инфекционного процесса. Антигены вируса гепатита С могут быть обнаружены в биоптатах печени при использовании иммуногистохимических методов исследования. Недавно появились указания о разработке нового подхода к индикации антигенов вируса гепатита С в крови. Первым этапом является освобождение антигенов из клеточных структур путем лизирования сыворотки, вторым - определение антигенов с помощью специфических моноклональных антител. Внедрение этого метода в клиническую практику позволит существенно обогатить возможности диагностики и контроля за течением гепатита С.

Антитела к антигенам вируса гепатита С (анти-ВГС) в большинстве своем (за исключением антител к coreAg класса М) не являются свидетельством продолжающейся репликации вируса, не характеризуют ее активность, и могут указывать на перенесенную инфекцию. Необходимо также учитывать, что у реципиентов, которым была перелита инфицированная кровь, могут обнаруживаться анти-ВГС донора, при однократной индикации не обязательно свидетельствующие о посттрансфузионном заражении гепатита С. В результате индикация анти-ВГС в основном решает задачу этиологического диагноза, но не характеризует течение инфекции (острое, хроническое) и не решает прогностических задач.

Бесспорным свидетельством продолжающейся активной репликации ВГС является обнаружение в крови ВГС-РНК. Определение ВГС-РНК в крови считают «золотым стандартом» диагностики и разграничения разных вариантов течения гепатита С. В связи с малым содержанием РНК для контроля может быть использован только метод ПЦР. На основе определения ВГС-РНК стало возможным генотипирование вируса, существенно повысившее информативность лабораторного исследования. РНК выявляется в крови уже через 1–2 недели после заражения, т.е. задолго до появления анти-ВГС (анти-ВГС - обнаруживается не ранее 8-12 недель от момента заражения). ПЦР-индикация РНК, причем, не только в сыворотке крови, но и в биоптатах печени, имеет важное значение также в подтверждении роли вируса гепатита С в формировании гепатоцеллюлярной карциномы. У данной категории пациентов ВГС-РНК может определяться и при отсутствии анти-ВГС в крови.

Пациентам с подозрением на хронический гепатит С рекомендуется проведение биопсии печени. Наиболее целесообразным является выполнение биопсии при лапароскопии или трансвенозным путем.



Существует три основных причины для проведения биопсии печени:

- обеспечение достоверной информации о настоящем статусе повреждения печени, выявление сопутствующей патологии: стеатоз, избыточное накопление железа и т.д.;
- идентификация признаков, полезных в принятии решения о необходимости проведения терапии: фиброз <2 стадии при длительном анамнезе заболевания; выраженный фиброз у пациентов с нормальным уровнем АлАТ;
- возможность выявить прогрессирующий фиброз или цирроз, который потребует наблюдения в плане развития гепатоцеллюлярной карциномы (НСС).

Характерными морфологическими признаками хронического гепатита С являются лимфоидные скопления или фолликулы в портальных трактах, которые могут встречаться изолированно или в сочетании воспалительной инфильтрации портальных трактов с повреждением желчных протоков той или иной степени выраженности. Обычно наблюдаются мелкоочаговые некрозы и лимфоидноклеточные инфильтраты внутри долек, жировая дистрофия гепатоцитов (у 75% пациентов). Гистохимический анализ позволяет выявить антиген вируса гепатита С в ткани печени, с помощью ПЦР обнаруживают ВГС РНК. Чем выше содержание ВГС в печени, тем более выражены признаки воспаления. Высокие концентрации вируса выявляются в поздних стадиях хронического поражения печени. Биопсия печени признана золотым стандартом для определения состояния поражения печени, но она имеет и недостатки, которые вызывают дискуссию о целесообразности её проведения. Процедура не лишена риска (включая боль, кровотечение, перфорацию других органов), требует достаточной квалификации для интерпретации гистопатологической картины, повышает стоимость обследования, и является причиной дополнительного беспокойства для пациента.

В последние годы усилия направлены на поиск альтернативных биопсии средств для получения информации относительно степени фиброза, фокусируясь на неинвазивных методах определения его маркёров (эластография). Как указывалось выше эти методы являются ценными для определения двух конечных стадий спектра фиброза (минимальный фиброз и цирроз печени), но менее информативны в оценке средних стадий фиброза или оценки прогрессирования фиброза.

Если биопсия не проведена, лечение не назначено, такой пациент должен подвергаться диспансерному наблюдению не менее 1 раза в год.

### *Лечение*

Цель лечения - элиминация инфекции и предупреждение ее осложнений - заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, включая воспалительно-некротическое поражение, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦР, тяжелые внепеченочные проявления и смерть.

Лечение показано всем пациентам с гепатитом С с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, ранее получавшим или не получавшим терапию, готовым получать ее и не имеющим противопоказаний. Контрольный показатель эффективности лечения - устойчивый

вирусологический ответ (УВО), характеризующийся отсутствием определяемой РНК ВГС через 12 (УВО12) или 24 нед. (УВО24) после окончания лечения при оценке с помощью чувствительных методов молекулярной диагностики с нижним порогом определения 15 МЕ/мл и менее. УВО12 и УВО24 приняты в качестве контрольных показателей эффективности терапии регуляторными органами США и Европы, т. к. их конкордантность составляет 99 %. Результаты исследований с долгосрочным наблюдением показали, что УВО соответствует окончательному излечению от гепатита С более чем в 99 % случаев.

На резкое улучшение терапии гепатита С повлияло введение пероральных лекарственных средств, которые непосредственно ингибируют цикл репликации ВГС. Эти препараты, называемые противовирусные препараты прямого действия (ПППД), ориентированы на три важных мишени генома ВГС: протеаза NS3/4A, NS5A и NS5B РНК-зависимая полимераз. Эти лекарственные средства привели к возникновению более устойчивого вирусологического ответа, чем интерферон-ориентированные схемы, они короче по длительности лечения, принимаются перорально и имеют меньше побочных эффектов. Отдельные ПППД варьируются по терапевтической эффективности, генотипической эффективности, побочным эффектам и лекарственному взаимодействию (ВЛС), и должны быть использованы в комбинации с по меньшей мере еще одним ПППД.

В настоящее время восемь отдельных ПППД одобрены для лечения пациентов с ГС: асунапревир, даклатасвир, софосбувир, ледипасвир, омбитасвир, паритапревир, дасабувир, симепревир.

Асунапревир является ингибитором протеазы и применяется в основном в сочетании с даклатасвиром для пациентов с 1b генотипом инфекции.

Даклатасвир является ингибитором NS5A, определенным в качестве ежедневной схемы лечения в сочетании с софосбувиром с/без скорректированными по весу дозировками рибавирина для пациентов, инфицированных генотипами 1-4. Даклатасвир продемонстрировал безопасность и эффективность в сочетании с софосбувиром, в том числе у пациентов с декомпенсированной болезнью печени, пациентов после трансплантации печени и коинфекцией ВИЧ/ВГС, и может использоваться без коррекции дозы для лиц с почечной недостаточностью. Так как даклатасвир практически не взаимодействует с лекарственными препаратами, его можно безопасно вводить при опиоидной заместительной терапии (ОЗТ), однако в отдельных случаях необходима корректировка дозы при назначении пациентам при АРТ ВИЧ-инфекции.

Ледипасвир – это ингибитор NS5A, который назначается с софосбувиром. Он проявляет хорошую эффективность при использовании у пациентов, инфицированных генотипами 1, 4, 5 и 6, а также в случае декомпенсированного заболевания печени. Он может изменять активность при применении пациентами ряда лекарственных средств. Важным фактором является то, что при применении ледипасвира требуется низкий уровень pH желудочного сока для лучшей фармакокинетики, и поэтому его следует с осторожностью

назначать при антикислотных терапиях, что может уменьшить всасывание. Некоторые антиретровирусные (АРВ) лекарственные средства при ВИЧ-инфекции должны использоваться с осторожностью, в частности, схемы лечения, содержащие тенофовир в сочетании с некоторыми другими АРВ-препаратами.

Паритапревир, ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, и омбитасвир, ингибитор NS5A, эффективны для лечения лиц, инфицированных генотипом 4.

Пациентам, инфицированным генотипом 1, возможно применение омбитасвира с обязательным наличием ингибитора NS5B дасабувира.

Софосбувир следует назначать в дозе 400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Примерно 80% софосбувира выводятся почками с мочой, 15 % - через кишечник. Основной метаболит, выделяемый с мочой, - это дефосфорилированный нуклеозидный метаболит GS-331007 (78 %); 3,5 % принятого препарата выделяются в неизмененном виде. Эти показатели свидетельствуют о том, что основным путем выведения GS-331007 служит почечный клиренс, причем в большей части путем активной секреции. В настоящее время не существует рекомендованной дозы для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или с терминальной стадией почечной недостаточности в связи с более высокой (почти в 20 раз) степенью системного воздействия GS-331007. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности системное воздействие софосбувира значимо не меняется, у пациентов с умеренной почечной недостаточностью оно повышается в 2,3 раза. Прием софосбувира в течение 12-14 нед. хорошо переносится. Чаще всего ( $\geq 20$  % случаев) при комбинации софосбувира с рибавирином встречаются такие нежелательные явления, как головная боль и утомляемость, а при комбинации с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином - утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия. Отмечается также клинически незначимое повышение активности креатинкиназы, амилазы и липазы. Софосбувир не метаболизируется с участием цитохрома P450, но переносится Р-гликопротеидом (Р-gr). Препараты, являющиеся высокоактивными индукторами Р-gr, в значительной степени снижают концентрацию софосбувира в плазме и могут привести к снижению терапевтического эффекта. Поэтому софосбувир не следует принимать совместно с другими известными стимуляторами Р-gr: рифампином, карбамазепином, фенитоином или зверобоем.

Софосбувир и ледипасвир доступны в виде комбинированного препарата, содержащего 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза для приема - 1 таблетка в день независимо от приема пищи. Основной путь элиминации ледипасвира - выделение с желчью, почечная экскреция минимальна (примерно 1%), тогда как софосбувир, как отмечалось выше, выводится преимущественно почками. Средний период полувыведения софосбувира и его основного метаболита GS-331007 после приема софосбувира или ледипасвира составляет 0,5 и 27 ч соответственно. Ни один из этих препаратов не является субстратом для транспортеров пече-

ночного захвата; GS-3310007 не является субстратом для транспортеров почечного захвата. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) ледипасвира у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и у лиц из контрольной группы с нормальной функцией печени одинакова. Популяционный анализ фармакокинетики у HCV-позитивных пациентов показал, что цирроз (в т. ч. декомпенсированный) не оказывает клинически значимого влияния на AUC ледипасвира. Пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы софосбувира и ледипасвира не требуется. Данных о безопасности комбинации софосбувира и ледипасвира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ( $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) или пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нуждающихся в гемодиализе нет. Из нежелательных реакций при приеме данной комбинации чаще всего возникает головная боль и утомляемость. Оба препарата (ледипасвир и софосбувир) транспортируются Р-gp и белком устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistant protein, BCRP), поэтому применение любых препаратов, являющихся активными индукторами Р-gp, будет снижать концентрацию в плазме не только софосбувира, но и ледипасвира, приводя к уменьшению терапевтического эффекта.

Один из факторов взаимодействия с ледипасвиром - ингибирование Р-gp и/или BCRP, т. е. ледипасвир может повышать всасывание других препаратов в кишечнике. В связи с этим следует соблюдать меры предосторожности при использовании таких общеизвестных субстратов для Р-gp, как дигоксин и дабигатран, а также, возможно, и других препаратов, которые частично переносятся этими белками (например, алискреин, амлодипин, бупренорфин, карведилол, циклоспорин).

Совместный прием амиодарона (и, возможно, дронедаарона) с софосбувиром/ледипасвиром противопоказан из-за серьезного риска клинически значимой брадикардии. Применение розувастатина также не рекомендуется (из-за ингибирования ледипасвиром транспортных полипептидов органических анионов, OATP). Не исключены взаимодействия и с другими статинами. Необходимо следить за проявлениями у пациента побочных эффектов статинов. Поскольку растворимость ледипасвира при повышении pH снижается, препараты, повышающие pH желудочного сока (антациды, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторы протонной помпы), могут снижать концентрацию ледипасвира. Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов можно принимать одновременно с ледипасвиром или с промежутком между приемами 12 ч в дозе, не превышающей 40 мг фамотидина, а ингибиторы протонной помпы можно применять одновременно с ледипасвиром в дозе, эквивалентной 20 мг омепразола. Ледипасвир/софосбувир можно принимать совместно с любыми антиретровирусными препаратами. Однако вследствие повышения концентрации тенофовира в присутствии фармакокинетического усилителя (ритонавир или кобицистат) в схеме антиретровирусной терапии эти комбинации (т. е. атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, элвитегравир/кобицистат - все в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином) следует

применять с осторожностью, с частым контролем функции почек, если недоступны альтернативные варианты лечения.

Симепревир следует назначать в дозе 150 мг (1 капсула) 1 раз в сутки. Этот препарат активно связывается с белками плазмы (> 99,9 %), главным образом с альбумином. Симепревир подвергается окислительному метаболизму с участием CYP3A печени. Выделяется с желчью. Выделение почками несущественно. Среднее значение AUC симепревира в равновесном состоянии у лиц без ХГС с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлда-Пью) в 2,4 раза выше, у лиц без ХГС с тяжелой печеночной недостаточностью - в 5,2 раза выше (класс С по шкале Чайлда-Пью). У данной группы наблюдается существенно более высокое системное воздействие симепревира, поэтому этим пациентам он не рекомендован. В случае почечной недостаточности легкой, умеренной или тяжелой степени коррекция дозы симепревира не требуется. Безопасность и эффективность симепревира у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин или с терминальной стадией почечной недостаточности, в т. ч. находящихся на диализе, не изучены. Поскольку симепревир в значительной степени связывается с белками, выведение существенного количества данного препарата посредством гемодиализа маловероятно. Среди побочных реакций, встречавшихся с частотой не менее чем на 3 % выше у пациентов, получающих симепревир в сочетании с PegIFN- $\alpha$  и рибавирином, наблюдается сыпь (в т. ч. фоточувствительность), зуд и тошнота. Симепревир является ингибитором OATP1B1 и MRP2. Этим можно объяснить развитие в 10% случаев легкой формы транзиторной гипербилирубинемии, которая не сопровождается изменениями других параметров печени. Поскольку CYP3A4 - основной фермент, участвующий в метаболизме симепревира, не рекомендуется назначать данный препарат совместно с веществами, являющимися умеренными или сильными индукторами либо ингибиторами CYP3A4, т. к. это может привести к значимому снижению или повышению концентрации симепревира. Пациентам, получающим симепревир, противопоказан ряд соединений, в т. ч. противосудорожные средства (карбамазепин, оксарбазепин, фенobarбитал, фенитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), антимикобактериальные препараты (рифампин, рифабутин, рифапентин), противогрибковые препараты системного действия (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), дексаметазон системного действия, цизаприд, травы (расторопша, зверобой) и ряд антиретровирусных препаратов, включая схемы на основе кобицистата, эфавиренза, этравирина, невирапина, ритонавира и любого ингибитора протеазы ВИЧ (усиленного или нет ритонавиром). Ралтегравир, маравирок, рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и абакавир не взаимодействуют с симепревиром, их можно безопасно использовать у пациентов, получающих этот препарат. Применение некоторых антиаритмических средств, варфарина, блокаторов кальциевых каналов, ГМГ-КоА редуктазы и седативных средств/транквилизаторов требует коррекции дозы симепревира. При использовании симепревира в сочетании с иммунодепрессантами, такими как сиролimus и такролимус, кор-

рекция дозы симепревира не требуется, однако необходимо проводить периодический мониторинг концентрации иммунодепрессанта в крови. Применение симепревира с циклоспорином сопровождалось значительным повышением концентрации симепревира в плазме (в результате ингибирования транспортеров печеночного захвата), поэтому совместный прием этих препаратов не рекомендуется.

Даклатасвир следует назначать в дозе 60 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки или, при необходимости коррекции дозы, 30 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Примерно 90% даклатасвира выводятся с калом (половина - в неизменном виде), менее 10 % препарата выделяются с мочой (преимущественно в неизменном виде). Печеночная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию свободного даклатасвира. Таким образом, пациентам с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлда-Пью), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степени коррекция дозы даклатасвира не требуется. Показатель AUC, рассчитанный для несвязанного даклатасвира, у лиц с клиренсом креатинина 60, 30 и 15 мл/мин - соответственно на 18, 39 и 51 % выше, чем у лиц с нормальной функцией почек. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, отмечается увеличение AUC даклатасвира на 27 %, несвязанного даклатасвира - на 20 % по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Таким образом, независимо от степени почечной недостаточности коррекция дозы даклатасвира не требуется. Среди побочных эффектов даклатасвира чаще всего отмечается утомляемость, головная боль и тошнота. Даклатасвир служит субстратом для CYP3A, а также субстратом и ингибитором P-гр. Кроме того, он является ингибитором OATP1B1 и BCRP. Совместное назначение даклатасвира с препаратами, которые сильно индуцируют CYP3A4 и P-гр, вследствие чего снижают концентрацию даклатасвира, противопоказано. К ним относятся противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, фенобарбитал), антимикобактериальные препараты (рифампицин, рифабутин, рифапентин), дексаметазон системного действия и зверобой. Сильные ингибиторы CYP3A4 повышают уровень даклатасвира в плазме, вследствие чего рекомендуется коррекция дозы даклатасвира. Если пациент получает антиретровирусную терапию с использованием схем с атазанавиром/ритонавиром и кобицистатом, дозу даклатасвира следует снизить до 30 мг 1 раз в сутки. Дозу даклатасвира также следует снизить до 30 мг при сочетании с антибактериальными (klarитромицин, телитромицин, эритромицин) и противогрибковыми (кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол) средствами.

Паритапревир – ингибитор NS3-4A-протеазы, метаболизируется преимущественно CYP3A4 и применяется в сочетании с низкими дозами ритонавира, который, являясь ингибитором CYP3A4, служит фармакокинетическим усилителем. Это позволяет назначать препарат 1 раз в сутки и в более низких дозах, чем требовалось бы без приема ритонавира.

Омбитасвир - ингибитор NS5A. Его применяют в комбинации с фиксированной дозой паритапревира/ритонавира. Рекомендуемая дозировка этой комбинации - 2 таблетки ритонавира/паритапревира/омбитасвира (50 мг/75

мг/12,5 мг в одной таблетке) внутрь 1 раз в сутки во время еды. Дасабувир - нуклеозидный ингибитор РНК-зависимой РНК полимеразы ВГС (таблетки по 250 мг). Этот препарат назначают пациентам с ВГС генотипа 1 в комбинации с ритонавиром/паритапревиром/омбитасвиром 2 раза в сутки.

Паритапревир выделяется преимущественно с калом. Омбитасвир характеризуется линейной кинетикой, выводится преимущественно с калом. Дасабувир метаболизируется в печени, его основной метаболит выделяется преимущественно с желчью и калом, почечный клиренс незначителен.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) значение AUC паритапревира повышено в 9,5 раза, AUC омбитасвира снижено на 54 %, AUC дасабувира - увеличено в 3,3 раза. Таким образом, пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлда-Пью) не требуется коррекция дозы. Это же верно и для пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлда-Пью). Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлда-Пью) данная комбинация противопоказана.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) AUC паритапревира была увеличена на 45 %, ритонавира - на 114 %, дасабувира - на 50 %. Таким образом, пациентам с любой степенью почечной недостаточности коррекция дозы паритапревира не требуется. К наиболее частым побочным эффектам комбинации паритапревир/р + омбитасвир + дасабувир относятся утомляемость и тошнота.

Паритапревир преимущественно метаболизируется CYP3A4, дасабувир - CYP2C8, а омбитасвир подвергается гидролизу. Однако и омбитасвир, и дасабувир могут метаболизироваться CYP3A4. Важную роль в кинетике этих лекарственных препаратов играют белки-переносчики; паритапревир ингибирует OATP1B1/B3, P-gp и BCRP. Дасабувир и ритонавир также способны ингибировать P-gp и BCRP. Метаболический профиль этих препаратов и присутствие в комбинации ритонавира создают предпосылки для множественных лекарственных взаимодействий.

Ритонавир - сильный ингибитор CYP3A4, поэтому его совместный прием с лекарственными средствами, метаболизирующимися данным ферментом, может проявляться значительным повышением их концентрации в плазме. Некоторые препараты противопоказаны в связи с тем, что их повышенная концентрация в плазме может вызывать серьезные побочные эффекты. К таким препаратам относятся алфузосин, амиодарон, астемизол, терфенадин, цизаприд, препараты спорыньи, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, мидазолам для приема внутрь, триазолам, кветиапин, хинидин, сальметерол, силденафил, используемый для лечения легочной артериальной гипертензии. Также противопоказаны индукторы ферментов (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, зверобой, энзалутамид), которые могут отрицательно повлиять на вирусологическую активность препарата, и ингибиторы ферментов (противогрибковые азолы, некоторые макролидные антибиотики), которые могут повышать системное воздействие паритапревира.

Комбинации применения противовирусных препаратов в лечении пациентов с хроническим гепатитом С (таблица 59).

#### *Профилактика*

Нерешенность проблемы терапии ГС дополнительно обуславливает первостепенное значение предупреждения его развития. Парентеральный механизм заражения и множественность путей передачи определяют общность программы профилактических мероприятий при всей группе парентеральных гепатитов. При ГС особенно актуальны мероприятия, направленные на предупреждение посттрансфузионного заражения. К ним относятся, прежде всего, неукоснительное выполнение предусмотренной системы отбора доноров.

Факторами передачи ГС могут явиться гемоконцентраты - VIII и IX факторы свертывания крови, столь необходимые пациентам с гемофилией. Нарушение технологии их приготовления и недостаточная инаktivация вирусов нередко приводят к заражению. Обязательное тестирование на анти-HCV препаратов крови в значительной мере способствует блокировки возможности посттрансфузионного заражения.

#### **7.4.6. Гепатит G**

Таксономический анализ выявил принадлежность HGV к семейству флавивирусов (как и HCV). HGV представляет собой мелкий вирус с однонитевой линейной РНК. Геном вируса состоит из структурных и неструктурных белков. Структурные гены сосредоточены на 5'-конце, а неструктурные на 3'-конце. К неструктурной области относится РНК-зависимая РНК полимераза. Различают несколько генотипов HGV. 1a и 1b регистрируются в Африке, 2a и 2b - в Америке и в Европе, 3 - в Юго-Восточной Азии.

Вирус гепатита G распространен повсеместно, маркеры выявляются у 18% всей популяции. Для некоторых регионов, прежде всего Западной Африки, гепатит G- весьма распространенная инфекция. Эпидемиологическая характеристика гепатита G в значительной мере близка к ГС. Это относится к источникам заражения и путям передачи. В США среди безвозмездных доноров крови с нормальными показателями АлАТ РНК вируса гепатита G выявлялась в 1–2% случаев, при повышенных показателях АлАТ - в 4%, а среди доноров плазмафереза - 13%. Соответственно, существенную группу риска, как при ГВ и ГС, представляют реципиенты, систематически получающие повторные переливания крови, в частности, больные гемофилией.

Важным фактором передачи HGV могут явиться препараты крови. Среди них число инфицированных серий достигает 18–20%. Установлено нередкое инфицирование смешанной плазмы, предназначенной для приготовления препаратов иммуноглобулина. В США число инфицированных серий достигло 33–88%, в странах Европы их существенно меньше – 7-10%.

Подтверждается важное значение «иго-укольного» пути передачи. В частности, существенную группу высокого риска заражения HGV составляют наркоманы с внутривенным введением наркотиков, среди них инфицировано



от 15 до 33%. Как и при других сывороточных гепатитах, заражение гепатитом G может быть связано с нанесением татуировки. Допускают возникновение семейных очагов в окружении носителей вируса. Относительно меньшее значение имеет половой путь передачи вируса гепатита G. Также редко устанавливается перинатальное заражение новорожденных, родившихся от инфицированных матерей.

Таблица 59. Схемы применения противовирусных препаратов при лечении пациентов с хроническим гепатитом С

		Даклатасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир	Софосбувир/ рибавирин	
Лица без цирроза					
Генотип 1		12 недель	12 недель		
Генотип 2				12 недель	
Генотип 3		12 недель		12 недель	
Генотип 4		12 недель	12 недель		
Генотип 5			12 недель		
Генотип 6			12 недель		
Лица с циррозом					
	Даклатасвир/ софосбувир	Даклатасвир/ софосбувир/ рибавирин	Ледипасвир/ софосбувир	Ледипасвир/ софосбувир/ рибавирин	Софос- бувир/ Рибави- рин
Генотип 1	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель	
Генотип 2					16 недель
Генотип 3		24 недели			
Генотип 4	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель	
Генотип 5			24 недели	12 недель	
Генотип 6			24 недели	12 недель	

Печень не является основным местом репликации вируса гепатита G. Вирус обладает выраженной лимфотропностью и может инфицировать гепатоциты при попадании лимфоцитов в печень. Кроме того, вирус гепатита G реплицируется в моноклеональных клетках крови. В связи с этим вирус гепатита G не имеет прямой патогенетической роли при болезнях печени.

По клинической характеристике гепатит G ближе всего к ГС. Его и называют HCV-подобным гепатитом. Как и при ГС, преобладают субклинические, безжелтушные, сглаженные формы инфекции. Острая фаза в основном подтверждается увеличением АлАТ. Это особенно наглядно выявляется при динамическом контроле за лицами с посттрансфузионным заражением. При этом степень повышения АлАТ существенно меньше, чем при ГС.

Обращает внимание то, что при гепатите G высокому уровню вирусемии соответствует существенно меньшее повышение АлАТ. Это косвенно указывает на относительно меньшее значение цитолиза гепатоцитов в патогенезе этого вида гепатита. Более высокий уровень АлАТ отмечают при сочетанной инфекции, обусловленной вирусами G и C. Острая фаза, как и при ГС, перерастает в длительную многолетнюю персистенцию вируса.

При сочетанной инфекции (G+C) характерно прогрессирование процесса с последующим развитием хронического гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы.

Наряду с субклиническими и клинически манифестными формами гепатита G могут возникать тяжелые и даже особо тяжелые варианты течения. Тяжелое течение чаще регистрируется при сочетанной инфекции: гепатит C и гепатит G.

Допускается определенная роль вируса гепатита G в развитии апластической анемии. Она развивается спустя месяцы или годы после острой фазы болезни и приводит к прогрессирующей анемии.

#### **Диагностика**

Диагностика гепатита G основывается на исключении парентеральных гепатитов с обязательным использованием всех доступных клинических и лабораторных критериев. Верификация диагноза требует индикации РНК вируса гепатита G методом ПЦР.

Сведения о возможности этиотропной противовирусной терапии, в частности, лечения интерфероном, при гепатите G пока скудные, по одним данным считается, что этот вирус избирательно резистентен к интерферону. Высказывается также предположение о том, что присоединение гепатита G к гепатиту C определяет преимущественную рефрактерность пациентов к интерферону.

*Неспецифическая профилактика:* как при ВГВ и ВИЧ-инфекции (см. выше).

*Специфическая профилактика:* не разработана.

### **7.4.7. TTV-инфекция**

Вирус ТТ (TTV) был открыт в 1997 г., представляет собой ДНК-содержащий мелкий (диаметр вирусных частиц 30–50 нм) вирус, не обладающий липидной оболочкой. Геном TTV представлен одноцепочечной ДНК с негативной полярностью, протяженностью около 3 900 нуклеотидов. В ДНК вируса выделяют кодирующий (2 600 нуклеотидов) и не кодирующий (1 200 нуклеотидов) регионы. В кодирующем регионе имеются 3 открытые рамки считывания, кодирующие структурные и неструктурные белки вируса. Не кодирующий регион представлен последовательностью около 120 нуклеотидов (90% из гуанина и цитозина), с множественными повторами, образующую несколько потенциальных участков, играющих решающую роль в репликации вируса. Полный молекулярный механизм репликации вируса не установ-

лен. Имеются сведения, что репликация осуществляется через промежуточные двухцепочечные кольцевые формы ДНК.

TTV характеризуется высоким уровнем мутаций, высокой степенью гетерогенности, сравнимой со степенью гетерогенности вирусов: папилломы человека, энтеровирусов, аденовирусов.

Классификация TTV и близких к нему вирусов, а также его таксономическое положение еще до конца не определены. В настоящее время TTV и филогенетически близкие к TTV вирусы отнесены к одному семейству Paracitoviridae, в котором выделяют 4 большие группы вирусов.

В настоящее время TTV широко распространен среди различных групп населения по всему миру. Установлен парентеральный путь передачи, предполагаются и другие пути передачи по аналогии с вирусом гепатита С. TTV-инфекция широко распространена среди лиц с наличием антител к вирусу гепатита С. Это указывает на то, что лица, относящиеся к группам риска приобретения ГС-инфекции, имеют повышенный риск инфицирования TTV. ДНК TTV может быть обнаружена в желчи и фекалиях носителей. TTV не имеет липидной оболочки, в связи с чем его инфекциозность не снижается под воздействием желчных кислот, что указывает еще на один возможный путь передачи инфекции — фекально-оральный. Обнаружение ДНК TTV в сыворотках крови некоторых сельскохозяйственных животных: быков, свиней, овец, кур не исключает инфицирование человека от домашних животных, а также при употреблении в пищу термически необработанного мяса.

Обнаружение ДНК TTV в слюне, слезной жидкости, семенной жидкости, вагинальном секрете указывает на возможность инфицирования воздушно-капельным и половым путем. Установлена возможность внутриутробного инфицирования, инфицирования в родах и постнатально при грудном вскармливании и уходе за ребенком.

Пока полностью не ясна роль вируса ТТ в патологии человека. Установлена возможность как транзиторной, так и длительно персистирующей TTV-инфекции. Не доказана способность ДНК TTV к интеграции в геном клеток хозяина. Возможна одновременная циркуляция нескольких генотипов TTV у одного и того же пациента. Печень является основным местом репликации вируса, что подтверждается обнаружением ДНК TTV в гепатоцитах в концентрации в 10–100 раз более высоких, чем в плазме крови, а также обнаружением репликативных форм вирусной ДНК в клетках печени. Имеются убедительные сведения о том, что TTV не оказывает влияния на активность воспаления в печени. Кроме печени процессы репликации TTV могут проходить в моноклеарных клетках периферической крови, клетках костного мозга, слюнных желез.

Основным методом диагностики TTV-инфекции является обнаружение ДНК TTV в сыворотке крови.

*Неспецифическая профилактика:* как при ВГВ и ВИЧ-инфекции (см. выше).

*Специфическая профилактика:* не разработана.

### 7.5. Цирроз печени, обусловленный вирусами гемоконтактных гепатитов

Цирроз печени является конечной стадией хронических процессов, характеризуется фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. Среди этиологических факторов цирроза вирусы гепатитов (В, С, D, G) занимают лидирующее место. По меньшей мере у 20% пациентов с хроническими гепатитами в течение примерно 20 лет развивается цирроз печени. Чаще циррозы печени развиваются у мужчин, преимущественно в возрасте старше 40 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1.

Широкое проведение морфологических исследований позволило установить, что у 50% пациентов с хроническим гепатитом С развивается цирроз печени, при этом клинически диагностируемый только у 20–25% пациентов. В США число вновь выявленных пациентов с циррозом печени, вызванным HCV, составляет примерно 15000 в год, что существенно больше, чем при хроническом гепатите В. К циррозу печени может привести хроническая HCV-инфекция, вызванная разными генотипами вируса, в то же время, преимущественная роль принадлежит генотипу 1b. В ряде случаев имеет место коинфекция HBV и HCV с/без HDV.

В формировании цирроза печени определенное значение имеет наличие сопутствующей патологии, в частности, хронического алкогольного поражения печени. Примерно у 1/3 пациентов с алкогольным поражением печени выявляются anti-HCV и/или HCV-РНК. Необходимо отметить, что наличие РНК вируса гепатита С не обязательно влияет на морфологические изменения печени, однако повышает вероятность прогрессирования заболевания и развития цирроза печени, и, что более важно, оказывает влияние на выживаемость пациентов.

Циррозы печени, обусловленные вирусами гепатитов классифицируются как по клиническим, так и морфологическим признакам (таблица 60).

Таблица 60. Классификация циррозов печени, обусловленных вирусами гепатитов

Признак	Форма
По активности процесса	Активные, прогрессирующие и неактивные
По степени функциональных нарушений	Компенсированные и декомпенсированные
По морфологическим признакам	Мелко- и крупноузловой цирроз и смешанный вариант

При циррозах, связанных с длительной персистенцией вирусов гепатитов развивается дистрофия и некробиоз гепатоцитов, выраженная мезенхимальная реакция, разрастание соединительной ткани, что вызывает нарушение дольчатой структуры печени, внутрипеченочного кровотока, лимфотока,

оттока желчи. Вследствие нарушения внутрипеченочного кровотока развивается гипоксия, а дистрофические изменения в паренхиме печени усиливаются. По морфологической характеристике циррозы, обусловленные вирусами гепатитов, в большинстве случаев относятся к крупноузловым. При этом узлы имеют разную величину, самые большие могут достигать 2–3 см. Узлы могут состоять из нескольких долек печени, так называемые мультилобулярные узлы, при этом фиброзные прослойки между узлами широкие и включают сближенные триады портальных трактов, сосуды, пролиферирующие желчные ходы, лимфогистиоцитарные инфильтраты. Микроскопически выявляются нарушения долькового строения печени, ложные дольки-узлы регенераторы, септы или фиброзные прослойки, окружающие ложные дольки, утолщенные печеночные трабекулы, измененные гепатоциты в виде крупных клеток регенераторного типа или диспластичные гепатоциты с полиморфными гипохромными ядрами.

Таким образом, пусковым фактором в морфогенезе циррозов печени является гибель печеночной паренхимы. Наиболее наглядно данные процессы прослеживаются при постнекротическом циррозе печени (обычно возникает после перенесенного фулминантного гепатита), когда образуются массивные или субмассивные некрозы паренхимы. На месте погибших гепатоцитов спадается ретикулиновый остов и образуется рубец. Сосуды портального тракта приближаются к центральной вене. Создаются условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную.

Цирроз печени как исход HCV-инфекцией по своей характеристике не активный, в течение многих лет остается компенсированным. При 15-летнем течении процесса признаки портальной гипертензии развиваются только у 9% пациентов. Цирроз печени как результат хронического гепатита В также развивается в течение 15–20 лет. При вертикальной передаче HBV-инфекции у ряда пациентов происходит латентное формирование цирроза печени в течение 30–50 лет, причем достаточно часто в таких случаях цирроз диагностируется на стадии сформированного процесса и декомпенсации.

Клинически циррозы печени, обусловленные вирусами гемоконтактных гепатитов проявляются различной симптоматикой, в зависимости от стадии заболевания, активности процесса и наличия осложнений, однако в значительной мере она близка не зависимо от типа вируса. Наряду с увеличением или уменьшением размеров печени ведущим является ее уплотнение, сопутствующая спленомегалия, симптомы портальной гипертензии и возникновение желтухи. У некоторых больных спленомегалия или гиперспленизм с гемолитической анемией становятся ведущими проявлениями цирроза печени. В этом случае степень увеличения селезенки особенно велика.

Нередко больные циррозом печени предъявляют жалобы на появление диспепсических явлений, кожного зуда, тупую или ноющую боль в области печени, усиливающуюся после погрешностей в диете и физической нагрузки. Кожный зуд обусловлен задержкой выделения и накоплением в тканях желчных кислот. У пациентов появляются сосудистые телеангиэктазии (звездочки, паучки) на коже верхней половины туловища, эритема ладоней (печеноч-

ные ладони), лаковый язык малинового цвета (печеночный язык), ксантелазмы, ксантомы, пальцы в виде барабанных палочек. При выраженной тромбоцитопении у пациентов развивается геморрагический синдром (множественные синяки, кровоточивость десен, носовые кровотечения и др.). У мужчин обнаруживается гинекомастия, нарушение роста волос на подбородке и в подмышечных впадинах. В случаях длительного течения цирроза печени регистрируются признаки асцита.

Лабораторное обследование позволяет установить анемию, лейко- и тромбоцитопению, в ряде случаев гипербилирубинемия. Имеют место изменения показателей белковых, осадочных проб (сулемовой, тимоловой и др.), повышается СОЭ.

При постнекротическом циррозе, развивающемся в результате обширного некроза гепатоцитов (у пациентов, перенесших тяжелые формы гепатита В), на фоне измененных размеров печени (умеренно увеличена или уменьшена в размерах) более выражены признаки печеночной недостаточности. Такие пациенты отмечают выраженную слабость, снижение трудоспособности. Нередки признаки геморрагического диатеза. В крови пациентов с постнекротическим циррозом печени определяется гипопротейнемия (в основном гипоальбуминемия), гипофибриногенемия, гипопротромбинемия.

Течение неактивного цирроза печени - медленно-прогрессирующее (многие годы и десятки лет), нередко периоды длительной ремиссии с сохранением удовлетворительного самочувствия пациентами, близки к норме функциональные пробы печени. Активный цирроз печени характеризуется быстро прогрессирующим течением (несколько лет), значительными клиническими и лабораторными проявлениями активности процесса (лихорадка, гиперглобулинемия, повышение СОЭ, сдвиги белковых осадочных проб). Выделяют некоторые количественные критерии оценки лабораторных тестов. Так, повышение содержания фракции гаммаглобулинов до 30% и тимоловой пробы до 8 ЕД характерно для умеренной, а более значительные сдвиги - выраженной активности цирроза печени. Прогностически неблагоприятно снижение уровня альбумина ниже 30% и протромбинового индекса меньше 50%. Степень выраженности гепатомегалии не характеризует активность цирроза печени. Подтверждением активности процесса служат соответствующие морфологические изменения, обнаруживаемые в биоптатах печени.

Согласно общепринятой классификации, выделяют три последовательные стадии цирроза печени — компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Они разграничиваются степенью выраженности печеночной недостаточности и синдрома портальной гипертензии. При компенсированном циррозе печени наблюдается удовлетворительное самочувствие больных и сохранение основных функций печени. Компенсированный цирроз печени, обусловленный как вирусом гепатита В, так и вирусом гепатита С, может быть установлен только морфологически при целенаправленном обследовании и выявлении маркеров вирусной инфекции. Стадия субкомпенсации знаменуется появлением характерных для цирроза печени жалоб пациента. Объективные клинические симптомы, кроме гепатомегалии — похудание, внепе-

чеченные знаки, субфебрилитет - выражены незначительно. Это относится и к лабораторным сдвигам - небольшая гипоальбуминемия, нерезкие отклонения в осадочных пробах, некоторое повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Результаты клинко-лабораторного обследования часто неопределенные и требуют морфологического контроля.

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени имеют выраженные проявления печеночной недостаточности (прогрессирующая интоксикация, желтуха), признаки портальной гипертензии (метеоризм, пастозность, отеки, венозные коллатерали, выраженная спленомегалия, асцит), геморрагический синдром (синяки, кровоизлияния, кровоточивость десен, носовые кровотечения, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и кишечника), гиперспленизм. Имеются значительные изменения функциональных проб печени. Необходимо учитывать, что при далеко зашедшем циррозе в ряде случаев происходит уменьшение размеров печени с выраженным ее уплотнением и деформацией. Иногда имеет место увеличение (преимущественно) левой доли печени. Терминальный период болезни, независимо от формы цирроза, характеризуется прогрессированием признаков функциональной недостаточности печени с исходом в печеночную кому.

Прогноз заболевания во многом зависит от развития осложнений цирроза печени. Для оценки выживаемости пациентов с циррозом печени применяется классификация Чайльда-Пью, претерпевшая в последние годы ряд изменений (таблица 61).

При неактивном (компенсированном) циррозе печени 10-летняя выживаемость больных составляет 45-48%, а при активном (декомпенсированном) циррозе печени 5-летняя выживаемость не превышает 16%. Прогноз ухудшается у пациентов с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка в анамнезе; такие пациенты живут не более 1-1,5 лет и нередко погибают от повторного кровотечения. Принципы лечения пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода представлены в таблице 62.

Из инфекционных осложнений цирроза печени наиболее частым является спонтанный бактериальный перитонит, который возникает у 8-32% пациентов. Общая смертность в течение года после первого эпизода спонтанного бактериального перитонита достигает 60-80%, что связано с возникновением данного осложнения на фоне декомпенсированного цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью) с наличием резистентного асцита.

Этиология цирроза печени принципиального значения не имеет, хотя имеются отдельные указания на преобладание инфекции вирусами гепатитов В и D. Основной фактор риска развития спонтанного бактериального перитонита - низкое содержание белка в асцитической жидкости. Кроме того, определенное значение имеют высокие уровни сывороточного билирубина и креатинина, низкие асцитические концентрации иммуноглобулинов А и G, СЗ компонента комплемента, фибронектина. Наиболее частыми возбудителями спонтанного бактериального перитонита являются *Escherichia coli* (в 2/3 случаев), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, анаэробы. У 10% пациентов высевается смешанная флора. Крайне редко заболевание мо-

жет быть туберкулезной или грибковой (*Cryptococcus neoformans*) этиологии. Основным источником обсеменения брюшной полости служит микрофлора толстой кишки, проникающая в асцитическую жидкость вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки. Реже инфекция в брюшную полость может попасть гематогенно (результат персистирующей bacteriemии), либо как результат парацентеза или наложения перитонеовенозного шунта.

Таблица 61. Адаптированная классификация степени тяжести цирроза печени по Чайльд-Пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, мг/дл	>3,5	2,8–3,5	<2,8
ПВ, с	1-3	4-6	>6,0
<b>Общее количество баллов</b>		<b>Класс</b>	
5–6		А	
7–9		В	
1–15		С	

При развитии спонтанного бактериального перитонита у пациентов возникает разлитая абдоминальная боль различной интенсивности, появляются лихорадка, рвота, диарея, признаки пареза кишечника. В течении короткого периода может развиваться септический шок (падает АД ниже 90 мм рт. ст., развивается тахикардия более 100 ударов в 1 мин, олигурия менее 20 мл в 1 час).

Таблица 62. Принципы лечения пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода (ВРВП)

Цель мероприятия	Методы
1	2
Принципы лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода	Гемостатическая терапия (ε-аминокапроновая кислота, викасол, глюконат кальция, дицинон, эритромакс). Восстановление объема циркулирующей крови (раствор альбумина, плазма). Фармакологическое снижение портального давления (вазопрессин ± нитроглицерин, глипрессин, терлипрессин, соматостатин, октреотид). Механическая тампонада пищевода (зонд Блэкмора-Сенгстакена). Эндоскопические методы остановки кровотечения (склеротерапия с помощью этаноламина, полидоканола, лигирование стволов вен). Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт. Профилактика стрессовых язв ЖКТ (H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы, блокаторы протонной помпы). Профилактика печеночной энцефалопатии (лактолоза, сифонные клизмы) Профилактика спонтанного бактериального перитонита (антибиоти-



## Окончание таблицы 62

1	2
Профилактика первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода	<p>Пациентам без ВРВП эндоскопическое исследование выполняется 1 раз в 2–3 года с целью динамического наблюдения вероятного их развития.</p> <p>Пациенты с начальной степенью ВРВП контролируются эндоскопически 1 раз в 1–2 года. Профилактическое лечение таким больным не проводится.</p> <p>Пациенты со средними и выраженными степенями ВРВП должны получать профилактическое лечение неселективными <math>\beta</math>-адреноблокаторами при отсутствии противопоказаний к их применению.</p> <p>Пациентам с противопоказаниями к назначению <math>\beta</math>-адреноблокаторов или плохой их переносимостью необходимо выполнение эндоскопической перевязки варикозных венозных стволов пищевода</p>
Профилактика рецидива кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода	<p>Пациенты, выжившие после первого эпизода кровотечения из ВРВП, нуждаются в профилактическом лечении неселективными <math>\beta</math>-адреноблокаторами (пропранолол, надолол, тимолол) или в выполнении эндоскопической перевязки варикозных узлов.</p> <p>Критерий эффективной дозы: урежение пульса на 25% от исходного или 55 уд/мин.</p> <p>По возможности, гемодинамический эффект применения <math>\beta</math>-адреноблокаторов необходимо мониторировать: если не удастся достичь снижения градиента давления в печеночных венах на 20% от исходного или менее 12 мм рт. ст., рационально присоединение к <math>\beta</math>-адреноблокаторам изосорбита мононитрата (10–20 мг 2 р/сут).</p> <p>Пациентам, у которых первый эпизод кровотечения из ВРВП развился на фоне приема <math>\beta</math>-адреноблокаторов, вторичная профилактика должна быть комплексной и включать наряду с <math>\beta</math>-адреноблокаторами также эндоскопическое лигирование варикозных узлов</p>

Однако, в некоторых случаях (до 14%) заболевание начинается постепенно, симптоматика стертая или отсутствует, и заболевание выявляется случайно при исследовании асцитической жидкости. В значительной степени прогноз спонтанного бактериального перитонита, определяется степенью почечной недостаточности, развивающейся у 1/3 больных. При перитоните, осложненном почечной недостаточностью, смертность повышается до 54–87%.

Признаками ее появления являются: повышение сывороточного креатинина более 1,5 мг % и/или остаточного азота более 30 мг %. Патогенез почечной недостаточности обусловлен непосредственным вазодилатирующим действием на почечные сосуды бактериального эндотоксина, а также высвобождаемых под его влиянием цитокинов (интерлейкинов-1 и 6, простаглицлина, факторов некроза опухоли). Прогрессирующая почечная недостаточность плохо поддается терапевтическим воздействиям и приводит к летальному

исходу, несмотря на ликвидацию инфекции. В то же время у 25% пациентов наблюдается спонтанное восстановление функции почек.

Спонтанный бактериальный перитонит диагностируется на основании положительного результата посева асцитической жидкости, количестве нейтрофилов более 250 в мм<sup>3</sup> (либо более 500 в мм<sup>3</sup> независимо от результата посева) и отсутствии интраабдоминального источника инфицирования.

Препаратами выбора для лечения пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом являются антибиотики из группы цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон или цефотаксим). Антибиотики обладают минимальной гепатотоксичностью. Инфицирование анаэробами является показанием к назначению метронидазола. При развитии почечной недостаточности применяют внутривенные инфузии раствора альбумина и противошоковых жидкостей (полиглюкин) в комбинации с петлевыми диуретиками (фуросемид 80-160 мг в сутки внутривенно), однако при прогрессирующем течении эффективность этой терапии сомнительна.

Лечение пациентов с активными декомпенсированными циррозами печени и при возникновении осложнений проводится в стационаре. Назначают постельный режим и диету. При выраженной активности процесса показаны глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон - 15–20 мг/сут и др.). При варикозном расширении вен пищевода применяют вяжущие и антацидные препараты. Пациентам с асцитом назначается бессолевая диета, диуретики, спиронолактоны, при отсутствии эффекта - парацентез. При выраженной гипоальбуминемии назначается плазма, растворы альбумина. При декомпенсированном циррозе показаны гидролизаты печени (сирепар и др.), витамины В1, В6, кокарбоксилаза, липоевая и глутаминовая кислоты. Пациентам с циррозом печени рекомендовано назначение лактулозы.

При появлении признаков печеночной энцефалопатии ограничивают поступление в организм белка и проводят лечение печеночной недостаточности, нарушений водно-солевого обмена, геморрагического синдрома. Для уменьшения интенсивности зуда назначают холестирамин, связывающий желчные кислоты в кишечнике и препятствующий их обратному всасыванию. При развитии кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода необходима срочная госпитализация больного в хирургический стационар, голод, остановка кровотечения тампонадой или введение через эзофагоскоп в кровоточащие вены коагулирующих препаратов, лазерная коагуляция, назначение викасола, капельное введение питuitрина в/в, в ряде случаев - срочное хирургическое лечение.

При неактивном циррозе проводят диспансерное наблюдение за пациентами (не реже 2 раз в год), показана диета, регулярное 4-5-разовое питание, ограничение физических нагрузок. Запрещаются алкогольные напитки. Полезны курсы витаминотерапии (1-2 раза в год). При портальном циррозе со значительным варикозным расширением вен пищевода или упорным асцитом с целью разгрузки портальной системы, пациентам профилактически накладывают хирургическим путем портокавальный или спленоренальный анастомоз (или производят другие типы операций). Пациенты с циррозом пе-

чени нуждаются в ограничении трудоспособности или переводятся на инвалидность. В последние годы у пациентов с циррозом печени, обусловленным вирусом гепатита С рекомендовано проведение этиотропной терапии. До недавнего времени считалось, что цирроз печени — необратимый процесс. Однако в последние годы показано, что после воздействия на основной этиологический фактор — вирус и снижения его активности возможна регенерация печеночных клеток. Цели противовирусной терапии при циррозе печени:

Первичная - эрадикация HCV из организма.

Вторичные:

Снижение активности заболевания

Замедление нарастания фиброза

Снижение риска декомпенсации ЦП

Снижение риска развития ГЦК

Предотвращение возврата HCV после трансплантации печени

Улучшение качества жизни

Профилактика заключается в своевременном лечении хронических вирусных гепатитов.

## **7.6. Гепатоцеллюлярная карцинома**

Гепатокарцинома представляет первичную неметастатическую опухоль, происходящую из печеночных клеток, и вместе с холангиомой (опухолью, происходящей из клеток внутрипеченочных желчных протоков) и гепатохолангиомой (опухоль смешанного происхождения) регистрируется под объединяющим наименованием первичного рака печени. Удельный вес гепатокарциномы в составе первичного рака печени составляет 70–80%.

Гепатоцеллюлярная карцинома развивается как правило после 20–40 лет течения хронического гепатита В. Чаще всего она формируется у лиц старше 40 лет, обычно имеющих цирроз печени и коинфекцию вирусами гепатитов С и В. У 30–50% пациентов гепатоцеллюлярная карцинома развивается при отсутствии цирроза. В механизме канцерогенеза существенная роль отводится Х-протеину HBV как трансактиватору скорости транскрипции онкогенов. Не меньшее значение имеет интеграция ДНК HBV в геном гепатоцитов, с последующими хромосомными делециями и транслокациями генов-супрессоров опухоли на 17 хромосоме.

Вирус гепатита С, как и вирус гепатита В, представляет важнейшую этиологическую причину формирования гепатокарциномы. Причем в некоторых регионах мира доля HCV инфекции в этом отношении является ведущей, достигает 75%. Остается невыясненным механизм карциногенеза при HCV-инфекции. Во всяком случае он отличается от онкогенного действия вируса гепатита В. Вирус гепатита С не содержит обратной транскриптазы и не интегрирует с геномом гепатоцитов. Справедливости ради, необходимо отметить, что длительная HBV- и HCV-инфекция не являются единственной причиной развития гепатокарциномы. Сегодня установлено, что у 35–40%

пациентов с первичным раком печени маркеры HBV и HCV не выявляются. В таких случаях ведущая роль в развитии рака печени отводится алкоголю. Принимая во внимание, что алкоголь не обладает свойствами прямого канцерогена, развитию гепатокарциномы способствует неадекватная реакция организма на различные факторы окружающей среды в присутствии алкоголя, что в конечном счете может приводить к малигнизации. Развивающееся подавление иммунного ответа приводит к толерантности организма как к HBV-инфекции и HCV-инфекции, так и к другим неблагоприятным факторам. Особенно отягощающее значение хронический алкоголизм имеет в сочетании с HBV-инфекцией.

Распространение гепатокарциномы в разных регионах мира неравномерно с колебаниями от 1–3 до 100 и более на 100 000 населения. Первичная гепатоцеллюлярная карцинома встречается в 4–6 раз чаще у мужчин, чем у женщин. В детском возрасте гепатоцеллюлярная карцинома главным образом регистрируется у мальчиков азиатского происхождения старше 5 лет.

Уровень заболеваемости гепатокарциномой соответствует уровню распространения носительства HBsAg. Так, например, в гиперэндемичных зонах Африки, Юго-Восточной Азии, Дальнего Востока и Океании гепатокарцинома является ведущей, в некоторых регионах второй по частоте формой рака, регистрируемая во время вскрытий по поводу новообразований в 68–80% случаев. В неэндемичных странах Европы и США этот показатель не превышает 5 : 100 000. Совпадающая нозогеография гепатокарциномы и носительства HBsAg является важным аргументом, подтверждающим большое значение хронической HBV-инфекции в ее формировании. Кроме того, подтверждением значительной роли вируса гепатита В в развитии гепатокарциномы является частое обнаружение у таких пациентов HBsAg, анти-HBc, анти-HBe в крови, что существенно больше, чем при других онкологических заболеваниях, при которых HBsAg обнаруживается в 350 раз реже. В тоже время необходимо отметить, что хроническая интегративная HBV-инфекция, сама по себе, не обязательно приведет к развитию гепатокарциномы. Определяющее значение имеют иммуногенетические факторы, применение наркотиков, интенсивное курение, употребление арахиса, содержащего микотоксины (афлотоксин накапливается при хранении орехов в тепле, в условиях повышенной влажности), длительное, многолетнее применение оральных контрацептивов, андрогенов, иммунодепрессантов, цитостатиков, повторные травмы печени.

Диагностирование гепатокарциномы на ранних этапах ее развития является достаточно сложной задачей, что связано с разнообразием клинических форм. Клиническая диагностика находится в зависимости от количества узлов (одного солитарного или множественных), их локализации (чаще в правой доле печени), размеров узлов, вариантов внепеченочного метастазирования с поражением лимфатических узлов (преимущественно в области ворот печени, брюшины, легких). Крайне сложной бывает диагностика диффузной формы гепатокарциномы, в связи со схожестью симптоматики с циррозом печени.

Опорным симптомом в диагностике гепатокарциномы является сравнительно быстро прогрессирующее увеличение печени. Печень достигает огромных размеров, занимает всю правую, нередко и левую половину живота, становится при пальпации плотной (даже каменистой), при этом поверхность печени либо гладкая (при диффузной форме или наличии крупного солитарного узла), либо бугристая (при множественных узлах). Пациентов беспокоит упорная тупая боль в правом подреберье, ощущение тяжести, давления в правой половине живота, ассоциированное как чувство инородного тела в животе. Быстро развивающаяся гепатомегалия не всегда сопровождается увеличением селезенки.

Другими значимыми симптомами гепатокарциномы являются: диспепсические расстройства, быстро прогрессирующее похудание, субфебрилитет, а иногда и высокая лихорадка (при распадающейся опухоли), бледно-серый (землистый) оттенок кожи.

В поздних стадиях болезни появляется желтуха (главным образом при метастазировании опухоли в ворота печени), гипогликемия, клинически проявляющаяся слабостью и головокружениями. Возможно внепеченочное метастазирование с поражением лимфатических узлов брюшины, легких.

В крови пациентов с гепатокарциномой определяется умеренный лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ. Уровни аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз повышены незначительно (в пределах 2–3 норм), в то же время значительно повышен уровень щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы.

Диффузная форма гепатокарциномы клинически может проявляться быстро развивающейся декомпенсацией. У пациентов наблюдается прогрессирующая потеря массы тела, вплоть до развития кахексии. Продолжительность жизни пациентов после ее распознавания, как правило, не превышает 5–6 месяцев.

Наряду с клинически манифестной гепатокарциномой, встречаются малосимптомные и латентные формы. Диагностика таких форм возможна только при лабораторном исследовании, в частности - определение уровня а-фетопротеина (выше 1000 нг/мл). Решающим является анализ биоптатов печени. Процесс малигнизации гепатоцитов характеризуется дисплазией клеток, предшествующей их раковому перерождению. В биоптатах печени обнаруживаются мелкие матовостекловидные гепатоциты, которые и оценивают как маркер малигнизации.

Существенное значение в ранней диагностике гепатокарциномы имеют инструментальные методы исследования, позволяющие оценить негетерогенность структуры печени. Применение радионуклеидного сканирования печени позволяет выявлять так называемые «немые» зоны. Абдоминальная ультрасонография, компьютерная томография, ядерно магнитный резонанс позволяют выявлять очаги пониженной плотности, в том числе мелкие очаги, менее 2 см.

Гепатоцеллюлярная карцинома относится к быстро прогрессирующим опухолям, что определяет всегда очень серьезный прогноз. Возможность ока-

зания помощи при гепатокарциноме находится в прямой зависимости от сроков распознавания.

Применение противовирусной терапии при лечении пациентов гепатокарциномой исключается. Основным методом является хирургическое вмешательство. Резекция опухоли обеспечивает пятилетнее выживание 20–30% пациентам. При неоперабельной гепатокарциноме, протекающей без метастазов, возможно проведение трансплантации печени. Рекомендован систематический прием препаратов витамина А для предупреждения малигнизации гепатоцитов.

## **8. Инфекционные заболевания, протекающие с поражением желудочно-кишечного тракта**

### **8.1. Основные представители группы инфекционных диарей**

Инфекционные заболевания с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют обширную группу, объединенную общим термином "острые кишечные инфекции".

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний и уступают по уровню заболеваемости только острым респираторным инфекциям. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется 1-1,7 млрд. диарейных заболеваний, которые являются причиной смерти более 3 млн. человек. Среди пациентов с острыми кишечными инфекциями 60-70% составляют дети в возрасте до 14 лет. Ежегодно на одного взрослого человека приходится от 1,2 до 1,9 эпизодов диареи, а у детей до трех лет диарея наблюдается в 3-4 раза чаще. Большая часть случаев диареи имеет инфекционную природу.

При кишечных инфекциях у пациентов первых лет жизни чаще, чем в других возрастных группах отмечается затяжное течение болезни и неблагоприятные исходы. Так, диарея является второй по значимости причиной смерти среди пациентов в возрасте до пяти лет. Несмотря на то, что в развитых странах летальность при гастроэнтеритах низкая, важным аспектом являются высокие затраты в системе общественного здравоохранения, направленные на диагностику ОКИ, лечение и профилактику.

ОКИ – полиэтиологическая группа инфекционных заболеваний. В настоящее время обнаружено более 30 бактериальных, вирусных и паразитарных агентов, вызывающих острые кишечные инфекции. Этиологическая роль различных возбудителей неравнозначна и зависит от географического региона, сезона, социально-экономических условий, уровня диагностических возможностей клинических лаборатории.

В структуре «расшифрованных» случаев ОКИ лидирующие позиции занимают вирусы, на долю которых приходится 50-80%, причем ведущие места занимают ротавирусы и норовирусы 2 типа. Вирусные диареи являются преимущественно детскими инфекциями. Наибольшее число случаев ротавирусной инфекции регистрируется в возрастной группе от 3 месяцев до 2 лет. Подъемы заболеваемости наблюдаются в зимне-весенний период. Реже вирусные кишечные инфекции вызывают другие норовирусы, а также адено-, и астровирусы. Следует обратить внимание на то, что в 30-40% случаев ротавирусы выступают не в качестве моноинфекции, а в сочетании с другими возбудителями вирусной или бактериальной природы. Кроме того, ротавирусы часто являются причиной госпитальных инфекций как у детей, так и у взрослых.

Роль норовирусной инфекции особенно велика в тех странах, где внедрена программа вакцинации против ротавирусной инфекции. Так, в странах

европейского региона доля норовирусной инфекции в структуре всех ОКИ составляет от 5 до 17%. Норовирусная инфекция преимущественно регистрируется у взрослых пациентов и детей старше 5 лет, часто наблюдаются вспышки заболевания.

Бактерии являются не менее частыми возбудителями кишечных инфекций. Их удельный вес в структуре ОКИ у пациентов в различных регионах мира колеблется в пределах 34-48%. Подъемы заболеваемости бактериальными кишечными инфекциями наблюдаются в летне-осенний период. Доля бактериальных диарей увеличивается с возрастом. Как у детей, так и у взрослых среди бактериальных возбудителей ОКИ в европейском регионе преобладают кампилобактер и сальмонеллы. В зонах тропического пояса чаще регистрируются шигеллез, амебиаз, эшерихиоз, вызванный энтеротоксигенными *E. coli*, наблюдаются вспышки холеры.

Несмотря на этиологическое разнообразие для всех кишечных инфекций характерно наличие сходной клинической симптоматики. Учитывая общность клинических проявлений многих ОКИ и трудности этиологической расшифровки, стремление врачей осуществить назначение этиотропной терапии с учетом нозологической формы заболевания является необоснованным. В большинстве случаев приходится сталкиваться не с конкретным заболеванием (шигеллез, кампилобактериоз и т.д.), а лечить пациента, имеющего диарею. В этой ситуации врачу важно понимать механизмы развития заболевания и определять лечебную тактику в соответствии с патогенетическими особенностями инфекции в каждом конкретном случае.

В настоящее время согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) все ОКИ классифицируются по этиологическому агенту, подтвержденному на основании лабораторных методов диагностики, что позволяет выделять нозологические формы. Например: шигеллез, вызванный *Shigella dysenteriae*, – код по МКБ 10 A–03.0, шигеллез, вызванный *Shigella flexneri*, – код по МКБ 10 A–03.1, сальмонеллезный энтерит – код по МКБ 10 A–02.0, ротавирусный энтерит код по МКБ 10 A–08.0 и т.д. Однако, при использовании «традиционного» микробиологического метода диагностики в 30–70% случаев этиология кишечной инфекции остается нераспознанной. В данном случае диагноз ОКИ устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных и формулируется как «кишечная инфекция неустановленной этиологии» с указанием топике поражения ЖКТ (гастрит, энтерит, колит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит и др.). Например, острый инфекционный гастроэнтерит неуточненной этиологии (код по МКБ 10 – A 09).

Гастрит – поражение желудка, сопровождающееся тошнотой, повторной или многократной рвотой, болями и чувством тяжести в эпигастральной области. Иногда гастрит сопровождается кратковременным (не более 1–2 раз) разжижением стула, который носит кашицеобразный характер и, как правило, имеет зловонный запах. В копрограмме – большое количество непереваренной растительной клетчатки и поперечно-полосатых мышечных во-



локон. Синдром гастрита доминирует в клинической картине пищевых токсикоинфекций и норовирусных инфекций.

Энтерит – поражение тонкого отдела кишечника, сопровождающееся жидким обильным водянистым стулом, который в зависимости от возбудителя и патогенетического механизма диареи может иметь отличия. Так, пенистый стул с неперевавленными комочками пищи и кислым запахом характерен для ротавирусной инфекции. Зеленый цвет стула, зловонный запах и консистенция в виде «болотной тины» наблюдаются при сальмонеллезе. В случае классической секреторной диареи (например, при холере) стул имеет вид «рисового отвара» – обильный водянистый с небольшим количеством прозрачной слизи (комочков или хлопьев). Синдром энтерита может сопровождаться разлитыми или локализованными вокруг пупка постоянными или схваткообразными болями в животе. Для энтерита также характерны явления метеоризма (урчание, вздутие живота). В копрограмме выявляются признаки мальдигестии и мальабсорбции – большое количество жирных кислот, зерен крахмала, мышечных волокон и мыла (соли жирных кислот).

Гастроэнтерит – синдром, который сочетает в себе признаки гастрита и энтерита. Гастроэнтерит наиболее часто встречающийся топиический диагноз, который регистрируется при всех распространенных ОКИ (ротавирусная инфекция, сальмонеллез, эшерихиозы и др.)

Колит – поражение слизистой толстого отдела кишечника воспалительного характера. Колит сопровождается жидким необильным каловым стулом с неприятным запахом и патологическими примесями (слизь, зелень, кровь). Боль в животе в этом случае обычно носит схваткообразный характер и локализуется по ходу толстого кишечника. В копрограмме доминируют признаки воспаления (лейкоциты, эритроциты и др.), много неперевавленной клетчатки, внутриклеточного крахмала и йодофильной микрофлоры.

В патологический процесс при некоторых ОКИ, например, при шигеллезе, могут быть вовлечены только дистальные отделы толстого кишечника – сигмовидная и прямая кишка. В этом случае клиническая картина будет характеризоваться симптомами «дистального колита», который сопровождается болями схваткообразного характера в левой подвздошной области. Боли могут носить постоянный характер, но усиливаются или возникают только перед актом дефекации (тенезмы). Сигмовидная кишка при пальпации болезненна и спазмирована, могут наблюдаться явления сфинктерита, податливость или зияние ануса. Раздражение слизистой ампулярного отдела прямой кишки приводит к возникновению ложных позывов к дефекации. Стул – скудный, жидкий, частый с мутной слизью, зеленью и кровью. Иногда наблюдается стул в виде «ректального плевка». При этом объем испражнений, представленных только слизью с примесью прожилок крови, не превышает 5-10 мл. В копрограмме обнаруживается большое количество лейкоцитов, эритроцитов и слизи.

## 8.2. Диарейный синдром

Характер и топика поражения ЖКТ, а, следовательно, и клиническая картина ОКИ зависит от механизма развития диареи, которая, в свою очередь определяется, главным образом, наличием одинаковых факторов патогенности для группы возбудителей ОКИ (тропизм, способность к адгезии, инвазии, продукция экзотоксинов и др.).

В соответствии с патогенетическими механизмами все диареи делятся на инвазивные, протекающие с вовлечением в процесс преимущественно толстого кишечника, и водянистые, характеризующиеся поражением тонкого кишечника. Водянистые диареи, в свою очередь, подразделяются на секреторные и осмотические.

Этиологическими агентами инвазивных острых диарей являются бактериальные патогены: шигеллы, сальмонеллы, кампилобактеры, энтероинвазивные и энтерогеморрагические эшерихии, представители УПФ (у детей раннего возраста чаще *S. aureus*). В основе патогенеза диареи «инвазивного типа» лежит способность бактерий к внутриклеточной инвазии с последующим развитием воспалительного процесса. Так, согласно теории группы ученых под руководством P.J. Sansonetti (2000) взаимодействие бактерий, в частности шигелл, со слизистой оболочкой кишечника начинается с прикрепления их к клеткам эпителия (вначале адсорбцией, затем адгезией) и последующей инвазией. Способность к адгезии заложена генетически, наличием у энтеробактерий крупномолекулярной плазмиды, кодирующей «фенотип инвазии». Проникновение энтеробактерий в слизистую происходит через М-клетки кишечника, лишенные защитного слоя. При этом шигеллы не вызывают выраженного повреждения М-клеток, быстро мигрируют в подслизистый слой, где подвергаются фагоцитозу макрофагами с последующим их апоптозом. В результате этого микроорганизмы оказываются в подслизистом слое в свободном состоянии и могут проникать в интактные клетки слизистой толстого кишечника через их базолатеральные мембраны. Повреждение макрофагов и колоноцитов приводит к интенсивному синтезу факторов воспаления, миграции нейтрофилов с последующим развитием в очаге инфекции мощной воспалительной реакции и клиники язвенно-геморрагического колита.

Опорными клинико-лабораторными признаками инвазивной диареи являются:

- превалирование симптомов интоксикации над клиникой обезвоживания;
- наличие патологических примесей в стуле – зелень, слизь или прожилки крови;
- наличие схваткообразных болей в животе, локализующихся по ходу толстого кишечника. При поражении дистальных отделов толстого кишечника боль локализуется в левой подвздошной области, сопровождается тенезмами и ложными позывами к акту дефекации. У детей раннего возраста кос-

венными признаками схваткообразных болей в животе могут служить беспокойство ребенка, «сучение» ножками, предшествующие акту дефекации либо сопровождающие его;

- уплотнение и болезненность сигмовидной кишки при пальпации;
- изменения в копрограмме: наличие эритроцитов, значительного количества слизи, большого числа лейкоцитов (более 15 клеток в поле зрения);
- изменения в гемограмме: ускорение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез.

Этиологическими агентами водянистых секреторных диарей являются бактериальные патогены – сальмонеллы, кампилобактеры, энтеротоксигенные и энтеропатогенные эшерихии, представители УПФ. В основе патогенеза диареи «секреторного типа» лежит способность бактерий к продукции белкового энтеротоксина. После проникновения токсина в энтероцит происходит ряд биохимических реакций, приводящих к активации аденилатциклазы, что, в свою очередь, сопровождается резким повышением содержания цАМФ – одного из внутриклеточных стимуляторов кишечной секреции. Присутствие значительного количества цАМФ приводит к активации внутриклеточных энергозависимых «протонных помп», которые осуществляют активный транспорт электролитов из эпителиоцитов в просвет кишечника. Вслед за ними по осмотическому градиенту из клеток и межклеточных пространств в просвет кишечника направляется вода. Концентрация ионов натрия и хлора в секретируемой в просвет кишечника жидкости изоосмотична таковой в плазме крови и тканевой жидкости. В итоге в просвет кишечника попадает огромное количество изотонической жидкости с низким содержанием белка и высокой концентрацией ионов натрия, калия, хлоридов, гидрокарбоната.

Опорными клинико-лабораторными признаками секреторной диареи являются:

- рвота (или срыгивание), обильный частый жидкий стул без патологических примесей и явлений метеоризма;
- превалирование симптомов эксикоза над симптомами интоксикации;
- отсутствие воспалительных изменений в гемограмме и копрограмме;

Этиологическими агентами водянистых осмотических диарей являются вирусные патогены – ротавирусы, норовирусы, аденовирусы, астровирусы.

В основе патогенеза диареи «осмотического типа» лежит способность ротавирусов к адгезии и инвазии в зрелые эпителиальные клетки ворсинок проксимального отдела тонкого кишечника с последующей их гибелью, слущиванием и замещением незрелыми, в основном бокаловидными клетками. Нарушение мембранного (поражение патогенами энтероцитов) и полостного (дефицит пищеварительных ферментов – щелочной фосфатазы, лактазы, сахаразы, мальтазы) пищеварения приводит к мальабсорбции, которая заканчивается транзитом непереваренных моно- и дисахаридов, углеводов, жиров и белков в толстую кишку. Непереваренная пища осмотически активна, в ре-

зультате чего слизистая кишечника перестает всасывать воду, что приводит к появлению осмотической диареи. Следствием бактериального брожения углеводов является метеоризм, усиление перистальтики кишечника и болевой синдром.

Опорными клинико-лабораторными признаками осмотической диареи являются:

- рвота (или срыгивание), обильный частый жидкий зловонный стул с явлениями метеоризма с первых дней болезни;
- превалирование симптомов эксикоза над симптомами интоксикации;
- отсутствие воспалительных изменений в гемограмме и копрограмме.

Следует отметить, что патогенез диареи при ОКИ может носить смешанный характер - инвазивно-секреторный, инвазивно-осмотический. Это может быть связано с наличием бактериально-бактериальной или бактериально-вирусной микст-инфекции, а также с тем, что один и тот же возбудитель ОКИ (например, сальмонеллы, кампилобактеры и др.) может вызывать как «инвазивный», так и «секреторный» тип диареи. Кроме того, воспалительный процесс, который развивается в кишечнике при «инвазивном» типе диареи, может привести к ферментативной недостаточности и присоединению «осмотического» компонента.

### **8.3. Выбор тактики лечения при острых кишечных инфекциях**

Лечение пациентов с ОКИ должно быть комплексным и адекватным этиологии и патогенезу заболевания.

При первой встрече с пациентом, страдающим диареей, врачу необходимо определить лечебно-диагностическую тактику, при выборе которой стоит учитывать ряд факторов:

- механизм диареи, определяемый по топике поражения ЖКТ;
- вероятный этиологический агент ОКИ;
- тяжесть течения ОКИ;
- возраст пациента, наличие неблагоприятного преморбидного фона (сопутствующая патология, гипотрофия, недоношенность и т.д.);
- условия жизни пациента.

Лечение пациента с ОКИ может проводиться как на дому, так и в стационаре. Необходимость госпитализации определяют следующие клинические и эпидемиологические показания:

Пациент имеет один или несколько факторов риска неблагоприятного развития заболевания:

- возраст до года или старше 60 лет;
- тяжелое течение заболевания с появлением признаков обезвоживания 2–3 степени независимо от возраста;
- наличие гемоколита;

- нахождение в стационаре в течение 2-3 дней, предшествовавших эпизоду диареи;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- проживание в социально неблагополучных семьях;
- нахождение в закрытых детских учреждениях, общежитиях.

При отсутствии показаний к госпитализации возможно наблюдение и проведение терапии в амбулаторных условиях.

Дальнейшая тактика ведения определяется тяжестью течения, а так же предполагаемым возбудителем ОКИ, на который указывает топика поражения ЖКТ и соответствующий ей механизм диареи (таблица 63).

Тяжесть ОКИ зависит от выраженности симптомов интоксикации и обезвоживания.

- Клиническими проявлениями интоксикации являются: лихорадка, раздражительность, вялость, слабость, сонливость, отказ от еды и питья, головная боль. Следует учитывать, что при тяжелых формах ОКИ с эксикозом III степени температура тела может быть нормальной или пониженной. При тяжелом течении заболевания возможно нарушение функции ЦНС (нейротоксикоз): гипертермия, резкое возбуждение или адинамия, частая рвота, тахикардия, одышка, тонические судороги. Возможна ригидность затылочных мышц, а у пациентов первого полугодия жизни – выбухание большого родничка.

- Степень обезвоживания при ОКИ определяется дефицитом массы тела, выраженной в процентах к исходной, и комплексом клинических симптомов, позволяющих оценить степень дегидратации (таблицы 64, 65).

Таблица 63. Возбудители, основной механизм диареи и характерные симптомы наиболее распространенных кишечных инфекций

Заболевание (возбудитель)	Основной патогенетический механизм диареи	Краткая клиническая характеристика (особенности течения)
1	2	3
Сальмонеллез: <i>S typhimurium</i> ,  <i>S. enteritidis</i>	Инвазивная диарея          Секреторная диарея	Внебольничный сальмонеллез: энтероколит, преимущественно легкое или среднетяжелое течение. Госпитальный сальмонеллез: чаще болеют дети до года (недоношенные), послеоперационные больные, характерен энтероколит, часто гемоколит, интоксикация, возможна генерализация процесса Гастроэнтерит, очень редко - генерализованная инфекция. Стул обильный цвета болотной тины, характерен т.н. сальмонеллезный болевой треугольник с локализацией болей в эпи-, мезогастрии и правой подвздошной области, симптомы дегидратации I-III ст.

Продолжение таблицы 63

1	2	3
Шигеллез: <i>S.sonnei</i> <i>S.flexneri</i>	Характерна инвазивная диарея, возможна секреторная диарея	Возможны: гастроэнтерит, гастроэнтероколит, колит. Характерен: терминальный колит, сопровождающийся тенезмами, ложными позывами, стул скудный с примесью слизи, гноя, гемоколит, стул в виде «ректального плевка», симптомы интоксикации.
Холера: <i>V. cholerae classica</i> , <i>V. cholerae El-Tor</i>	Секреторная диарея	Гастроэнтерит: без повышения температуры, отсутствие болей в животе, стул обильный водянистый в виде «рисового отвара», диарея предшествует появлению рвоты. Характерна дегидратация III-IV степени.
Эшерихиоз: Энтеротоксигенные <i>E.coli</i> (ЭТКП)	Секреторная диарея	Гастроэнтерит: холероподобная водянистая диарея, дегидратация I-II степени, температура повышена, рвота предшествует появлению диареи, обычно самопроизвольно заканчивается, но возможна персистирующая диарея.
Энтеропатогенные (ЭПКП) и энтероагрегативные (ЭАКП) <i>E.coli</i>	Секреторная диарея	Чаще болеют дети младшего возраста (первого года жизни). Характерен гастроэнтерит: водянистая диарея, рвота и лихорадка, возможна персистирующая диарея
Энтероинвазивные <i>E.coli</i> (ЭИКП)	Инвазивная диарея	Дизентериеподобный эшерихиоз, напоминает клинику колитической формы шигеллеза, но характерно более легкое течение.
Энтерогеморрагические <i>E.coli</i> (ЭГКП)	Инвазивная диарея, действие шигоподобного токсина	Характерен гемоколит, стул нечастый до 3-5 раз в сутки, температура субфебрильная, на 3-5 день болезни – гемолитикоуремический синдром (ГУС): гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность
Кампилобактериоз <i>C.jejuni</i> , <i>C.coli</i>	Инвазивная диарея, Секреторная диарея	Гастроэнтерит, гастроэнтероколит, энтероколит, колит, чаще дизентериеподобное заболевание, но не характерны тенезмы и ложные позывы. Возможны экзантема, конъюнктивит.
Иерсиниоз <i>Y.enterocolitica</i>	Преимущественно инвазивная диарея, возможна секреторная диарея	Гастроэнтерит, гастроэнтероколит, энтероколит. Характерна болезненность при пальпации в илеоцекальной области, возможна экзантема с последующим шелушением кожи на ладонях и подошвах, «малиновый» язык, гепатомегалия, желтуха, лимфаденопатия.

Окончание таблицы 63

<p>Пищевая токсикоинфекция</p> <p><i>P. mirabilis</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Aeromonas</i> spp., <i>S. aureus</i> <i>C. perfringens</i></p>	<p>Секреторная диарея</p>	<p>Гастроэнтерит: бурное начало заболевания с коротким инкубационным периодом (2-6 часов), многократная, неукротимая рвота, обильный жидкий стул, температура от субнормальной до высокой, быстрое обратное развитие заболевания.</p>
<p>Псевдомембранозный колит</p> <p><i>Clostridium difficile</i></p>	<p>Деструкция слизистой оболочки кишки</p>	<p>Предшествующее диарее использование антибиотиков (чаще всего линкомицин, клиндомицин, реже ампициллин, цефалоспорины, редко эритромицин, котримоксазол, хлорамфеникол, тетрациклин, пенициллин). Колит от легкой до тяжелой формы с гемоколитом и перфорацией кишки, лихорадка, интоксикация. При ректороманоскопии на слизистой толстой кишки «псевдомембраны» - желтоватые экссудативные бляшки.</p>
<p>Ротавирусная инфекция</p>	<p>Осмотическая диарея</p>	<p>Чаще болеют дети младшего возраста, преимущественно в холодное время года. Характерны интоксикация, резкая длительно сохраняющаяся слабость и гастроэнтерит: рвота кратковременная, стул пенистый водянистый желтого или желто-зеленого цвета с резким запахом, мутно-белого цвета, урчание в животе, возможны катаральные явления (заложенность носа, першение в горле, легкий кашель)</p>
<p>Амебиаз</p> <p><i>Entamoeba histolytica</i></p>	<p>Инвазия, воспаление и некроз толстой кишки</p>	<p>Заболеванию предшествует пребывание в эндемичной по амебиазу местности (за 1-3 мес.)</p> <p>Характерен хронический колит отсутствие симптомов интоксикации и лихорадки, стул бескаловый со стекловидной слизью, либо в виде «малинового желе», метеоризм, возможны тенезмы, глоссит.</p> <p>При эндоскопии в области прямой и сигмовидной кишок на фоне неизменной слизистой язвы до 20 мм с подрывными краями, заполненные некротическими массами</p>

Этиотропная терапия не является ведущим звеном в лечении пациентов с ОКИ, так как имеет ограниченные показания, включающие, в первую оче-

редь, инвазивную диарею. Основу терапии составляет базовая патогенетическая терапия.

Основные направления патогенетической терапии включают: промывание желудка, диетотерапию, регидратационную терапию, медикаментозное лечение диарейного синдрома.

Таблица 64. Оценка степени обезвоживания ребенка (ВОЗ)

Степень обезвоживания	I	II	III
1	2	3	4
Потеря массы тела	1-5%	6–9%	10% и более
Общее состояние	Бодрое или изменено незначительно (беспокойство ребенка)	Возбужденное, беспокойное, ближе к тяжелому	Вялое, летаргическое или бессознательное, оценивается как тяжелое
Глаза	Без изменений	Запавшие	Запавшие, сухость склер
Слезы	Есть	Отсутствуют	Отсутствуют
Слизистая полости рта, губ, язык	Влажные	Сухие	Очень сухие, отмечается сухость слизистой оболочки дыхательных путей – осиплость голоса вплоть до афонии, сухость слизистой пищевода - нарушение акта глотания
Родничок (пациенты до 1 года)	На уровне костей черепа	Западает	Очень сильно западает
Жажда	Отсутствует, ребенок пьет нормально	Пьет с жадностью	Отказывается от питья
Состояние сердечно-сосудистой деятельности	Умеренная тахикардия, не соответствующая температуре тела. АД в пределах нормы	Тахикардия, глухость сердечных тонов, бледность кожных покровов, положительный симптом «белого пятна», «мраморность» кожных покровов, холодные на ощупь конечности. АД нормальное или сниженное	Тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, аритмия, падение АД, цианоз и акроцианоз, холодные конечности. АД резко снижено, иногда не определяется
Реакция кожной складки	Расправляется немедленно < 2 сек	Кожа легко собирается в складку, расправляется медленно	Кожа легко собирается в складку, расправляется очень медленно



*Продолжение таблицы 64*

1	2	3	4
Состояние диуреза	Диурез сохранен или снижен незначительно (сокращение частоты мочеиспускания)	Олигурия	Олигурия (отсутствие мочи до 6 часов и более) вплоть до анурии
Частота стула	Водянистый до 5-7 раз в сутки	Водянистый до 10-15 раз в сутки	Водянистый более 15-20 раз в сутки
Частота рвоты	1–2 раза в сутки	Повторная	Очень частая

### **8.3.1. Патогенетическая терапия при кишечных инфекциях**

#### *Промывание желудка*

Промывание желудка является обязательной процедурой при наличии у больного в анамнезе тошноты, рвоты. При этом не имеет значение, сколько времени прошло с начала заболевания, т. к. патогенные микроорганизмы могут длительно сохраняться в складках слизистой оболочки пищеварительного тракта. Для промывания желудка ресторанным способом оптимальным является использование кипяченой воды комнатной температуры. При зондовом промывании могут быть также использованы 0,5% раствор натрия гидрокарбоната и 0,1% калия перманганата. Промывание желудка продолжают до отхождения чистых промывных вод, обычно используется не менее 3-5 литров жидкости. В некоторых случаях на процедуру требуется значительно больший объем жидкости (до 10 литров).

#### *Диета*

Лечебное питание является обязательным компонентом при лечении пациентов с осмотической диареей. Несоблюдение диеты в этом случае может быть основной причиной сохранения диареи, что приводит к продлению восстановительного периода. При других механизмах диареи лечебное питание менее значимо.

Подходы к диетотерапии зависят от возраста пациента.

#### Дети первого года жизни:

- Находящиеся на грудном вскармливании - сохранение грудного вскармливания, прикладывание пациента к груди по первому требованию.
- Находящиеся на смешанном или искусственном вскармливании - в зависимости от степени тяжести – ограничение или исключение базовых адаптированных молочных смесей, цельного коровьего молока, замена их на низколактозные или безлактозные смеси.
- Принцип «омоложения» диеты - из питания ребенка исключается последний введенный прикорм. При улучшении состояния - постепенно в течение 5-7 дней вводят физиологический пищевой рацион.

Таблица 65. Оценка степени обезвоживания взрослого пациента (по В.И.Покровскому)

Симптомы	Степени дегидратации			
	I	II	III	IV
Величина потери жидкости относительно массы тела	До 3%	4-6%	7-9%	10% и более
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Множественная, без счета
Жидкий стул	До 10 раз	До 20 раз	Множественно	Без счета
Жажда, сухость слизистых полости рта	Умеренно выражены	Значительно выражены	Значительно выражены	Резко выражены
Цианоз	отсутствует	Бледность кожи, цианоз носогубного треугольника	Акроцианоз	Диффузный цианоз
Эластичность кожи и тургор подкожной клетчатки	Не изменены	Снижены у пожилых	Резко снижены	Ярко выражены
Изменения голоса	Отсутствует	Ослаблен	Осиплость голоса	Афония
Судороги	Отсутствуют	Икроножных мышц, кратковременные	Продолжительные болезненные	Генерализованные, клонические, «руки акушера», «конская стопа»
Пульс	Не изменен	До 100 в 1 мин.	До 120 в 1 мин	Нитевидный или не определяется
Систолическое артериальное давление	Не изменено	До 100 мм рт. ст.	До 80 мм рт.ст.	Менее 80 мм рт. ст или не определяется
Индекс гематокрита	40-46%	46-50%	50-55%	Свыше 55%
Величина pH крови	7,36-7,40	7,36-7,40	7,30-7,36	Менее 7,30
Дефицит оснований (BE)	Отсутствует	2-5 ммоль/л	5-10 ммоль/л	Более 10 ммоль/л
Состояние гемостаза	Не изменено	Не изменено	Легкая гипокоагуляция	Усиление I и II фаз свертывания с повышением фибринолиза и тромбоцитопении
Нарушение электролитного обмена	Отсутствует	Гипокалиемия	Гипокалиемия и гипонатриемия	Гипонатриемия
Диурез	Не изменен	Олигурия	Олигурия	Анурия

- Объем пищи: при легких формах ОКИ в первые 1-2 дня уменьшается на 15-20% от физпотребности, при среднетяжелых – на 20-30% в те-

чение 2-3 дней, при тяжелых формах - на 40-50%. Начиная со 2-3 дня от начала разгрузки суточный объем пищи увеличивают на 10-15% до достижения физиологической потребности. Недостающий объем пищи восполняется регидратационными растворами.

Пациенты старше года:

- В острый период рекомендуется полное исключение цельномолочных продуктов.

Взрослые и дети независимо от возраста:

- Исключение фруктов, сырых овощей, соков, жирных сортов рыбы, мяса, птицы, а также крепких мясных и рыбных бульонов, продуктов, усиливающих моторику и бродильные процессы в кишечнике, содержащих грубую клетчатку (черный хлеб, бобовые, капуста, огурцы, редис, свекла).

- В меню не вводятся продукты, которые пациент ранее никогда не получал.

Сроки соблюдения строгой диеты определяются продолжительностью диспепсических расстройств. Переход пациентов на обычное питание должен происходить постепенно в течение 1-2 месяцев после исчезновения клинических симптомов болезни.

*Регидратационная терапия*

Целью регидратационной терапии является восстановление водно-электролитного и кислотно-основного состояний. Проведение регидратационной терапии одновременно выполняет функции дезинтоксикации.

Регидратацию проводят в два этапа.

I этап – восполняющий. Основной задачей этапа является устранение имеющегося дефицита воды и электролитов, на что у взрослых отводится 1-2 часа, у детей – 4-6 часов. Критерием окончания этого этапа является улучшение состояния пациента, восстановление диуреза, нормализация тургора кожи и улучшение показателей функционирования сердечно-сосудистой системы.

II этап – поддерживающий. Его задачей является компенсация продолжающихся потерь жидкости и электролитов при сохраняющихся рвоте и/или диарее.

Для успешного проведения регидратационной терапии перед ее началом необходимо решить ряд вопросов, а именно, определить:

- способ проведения регидратации (оральный или парентеральный);
- состав растворов, соответствующий способу проведения регидратации;
- объем жидкости для регидратационной терапии;
- скорость введения жидкости.

Выбор способа проведения регидратации

У 95% и более пациентов с легкой и среднетяжелой степенью дегидратации может быть успешно использована пероральная регидратационная терапия. Пациентам с тяжелой степенью дегидратации в начале лечения требу-

ется парентеральное введение жидкости до коррекции начального дефицита воды и электролитов. В последующем осуществляется переход к пероральной регидратации.

Парентеральная регидратационная терапия проводится также в тех случаях, когда по каким-либо причинам пероральная регидратация проведена быть не может, либо она оказалась неэффективной:

1. Большая скорость потери жидкости со рвотой и диареей.
2. Постоянная рвота (более 3-х раз в час).
3. Тяжелая дегидратация (10% потери веса).
4. Обезвоживание II-III степени, сопровождающееся нестабильной гемодинамикой.
5. Невозможность или отказ от питья.
6. Нарушенное всасывание глюкозы.
7. Вздутие живота или кишечная непроходимость.
8. Олиго- или анурия как проявление острой почечной недостаточности.
9. Инфекционно-токсический шок.
10. Сахарный диабет.

#### Выбор растворов для проведения регидратации

В настоящее время для проведения пероральной регидратационной терапии предложен ряд лекарственных средств, состав которых учитывает все требования, необходимые для максимального всасывания жидкости из ЖКТ. С этой целью используются средства, незначительно отличающиеся по составу солей и обязательно содержащие в своем составе глюкозу: «Оралит», «Глюкосолан», «Цитроглюкосолан» и «Регидрон». Для пероральной регидратации при осмотической диарее у детей может быть рекомендован гипоосмолярный раствор «Гастролит» или «Нормогидрон».

Для регидратации у детей могут также использоваться подсоленные овощные отвары или подсоленный рисовый отвар (рекомендуется 2,5 г поваренной соли на 1 литр раствора), некрепкий чай без сахара (лучше зеленый), отвар из сухофруктов, кипяченая вода, изюмный отвар, кисель.

Соотношение солевых и бессолевых растворов у детей при гипотрофии составляет 2:1, 1:1.

Температура оральных регидратационных растворов может влиять на их всасывание. Оптимальной является температура 37-40<sup>0</sup> С.

В тех случаях, когда проведение пероральной регидратационной терапии не может быть осуществимо, проводится внутривенная регидратация, которая также осуществляется в 2 этапа. С этой целью у больных с острыми кишечными инфекциями используются различные полиионные кристаллоидные растворы: «Трисоль», «Квартасоль», «Хлосоль», «Ацесоль». При этом оптимальными являются «Трисоль», «Квартасоль» и «Хлосоль». При наличии выраженной гиперкалиемии у больных с обезвоживанием перечисленные растворы заменяют на «Дисоль».

### Определение объема регидратационной терапии

Объем вводимых регидратационных растворов на этапе восполнения потерь определяется степенью обезвоживания, массой тела больного и рассчитывается по формуле:

$ЖВО = m \times K \times 10$ , где:

- $m$  – масса тела пациента, кг;
- $K$  – дефицит массы тела (в % от исходного веса), развившийся вследствие потери жидкости и соответствующий степени дегидратации;
- 10 – поправочный коэффициент.

При определении объема жидкости для поддерживающего этапа регидратации учитывают физиологическую потребность в жидкости (ЖФП) и продолжающиеся патологические потери (ЖТПП). Физиологическая потребность взрослого человека в жидкости составляет 40 мл/кг/сут. Объем ЖФП у детей определяется по специальным таблицам или ориентировочно:

- для детей с массой до 10 кг: 100 мл/кг/сут;
- для детей с массой 11-20 кг: 1000 мл + 50 мл/кг/сут на каждый килограмм массы тела свыше 10 кг;
- при массе тела ребенка свыше 20 кг: 1500 мл + 20 мл/кг/сут на каждый кг массы тела свыше 20 кг.

ЖТПП включает в себя тот объем жидкости, который пациент потерял за предыдущие 2-6 часов. При больших потерях объем жидкости для восполнения потерь определяют каждые 2 часа, при малых – каждые 4-6 часов

ЖТПП включает:

1) потерю жидкости со стулом:

- каждый водянистый стул у пациентов младше 2-х лет требует введения 5-10 мл/кг жидкости (50-100 мл);
- от 2 до 10 лет – от 100 до 200 мл;
- у пациентов старше 10 лет (и пациентов с массой более 40 кг) - 200-500 мл.

2) потерю жидкости со рвотой:

- 5-10 мл/кг после каждого эпизода рвоты.

### Определение скорости введения жидкости

Объемная скорость введения жидкости при пероральной регидратации у взрослых должна составлять 1,0-1,5 л/ч. Снижение объемной скорости меньше 0,5 л/ч приводит к необходимости перехода на внутривенную регидратацию или к затяжному течению II этапа лечения. Увеличение объемной скорости больше 1,5 л/ч способствует усилению рвоты и снижению эффективности лечения. Оптимальным для пероральной регидратации является дробное питье глюкозо-солевого раствора по 1 стакану в течение 8-12 минут.

Для детей первого года жизни рекомендуется прием жидкости в объеме 2-3 чайные ложки каждые 3-5 минут, но не более 100 мл за 30 минут. Детям старше года 1-2 столовые ложки каждые 3-5 минут.

Скорость парентерального введения растворов у взрослых при выраженном обезвоживании должна составлять 70-90 мл/мин в объеме 60-120 мл/кг, при среднетяжелой степени дегидратации – соответственно 60-80 мл/мин и 55-75 мл/кг. При этом время, затраченное на проведение регидратации с указанной выше скоростью, составляет не более 2 часов.

Скорость парентерального введения регидратационных растворов по рекомендациям ВОЗ у детей первых двух лет жизни при тяжелом обезвоживании составляет 30 мл/кг в первый час инфузионной терапии. Оставшийся объем жидкости (70 мл/кг) равномерно распределяется на последующие 5 часов регидратации. У детей старше двух лет при тяжелом обезвоживании скорость введения регидратационных растворов составляет 30 мл/кг в первые 30 минут, затем оставшийся объем также равномерно распределяется на последующие 5 часов.

Показанием к прекращению внутривенного введения жидкости является сочетание следующих факторов: исчезновение рвоты, стабилизация гемодинамики, восстановление выделительной функции почек. Важным критерием для решения вопроса о прекращении внутривенных инфузий является значительное преобладание количества выделенной мочи над количеством испражнений в течение последних 4 часов.

#### *Энтеросорбенты*

Для лечения пациентов с ОКИ рекомендовано использование энтеросорбентов (активированный уголь, полифепан, смекта, диоктит, энтеросгель). При этом целесообразно более раннее их назначение, обеспечивающее удаление токсических веществ из ЖКТ, что способствует прекращению диареи. Энтеросорбенты способны связывать и выводить из организма не только бактериальные экзотоксины, но и сами бактерии, а также некоторые продукты обмена веществ организма.

При секреторной диарее эффективно использование энтеросорбентов в течение первых 1-2 суток заболевания, при осмотической диарее – на всем протяжении болезни.

Следует учитывать, что использование препаратов активированного угля сопровождается изменением цвета испражнений, что может затруднять дифференциальную диагностику острых кишечных инфекций с другими заболеваниями ЖКТ.

Дозировки и формы выпуска рекомендуемых энтеросорбентов представлены в таблице 66.

Учитывая максимальную эффективность энтеросорбентов в ранние сроки заболевания целесообразно их включение в обязательный перечень лекарственных средств для домашней аптечки.

#### *Эубиотики*

При острых бактериальных кишечных инфекциях в ряде случаев развивается дисбактериоз различной степени выраженности, что может усугубить течение болезни. Для устранения дисбактериоза можно применять эубиотики, содержащие микробную массу, как правило, лиофильно высушенных бактерий (бифидобактерий, лактобактерий), обладающих антогони-

стической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника, и тем самым нормализующих микрофлору кишечника. К ним относятся бифидумбактерин, лактобактерин, линекс, энтерол. При легких формах заболеваний в назначении эубиотиков нет необходимости, имеющий место дисбактериоз в легкой степени купируется самопроизвольно после выздоровления.

В то же время эубиотики могут рекомендованы к использованию при ОКИ в период реконвалесценции при сохраняющемся неустойчивом характере стула. Пациентам с иммунодефицитными состояниями или отягощенным преморбидным фоном назначение эубиотиков не рекомендуется.

#### *Лекарственные средства, замедляющие перистальтику кишечника*

Замедление кишечной перистальтики способствует увеличению продолжительности контакта с патогенными микроорганизмами, что может усилить интоксикацию и задерживать очищение организма от возбудителя. В связи с чем, при ОКИ не рекомендуется применять лекарственные средства опиоидного действия, в частности лоперамид (имодиум). Применение лоперамида также может привести к смазыванию клиники ОКИ, что затрудняет дифференциальную диагностику и своевременное назначение адекватного лечения.

### **7.3.2. Антибактериальная терапия при кишечных инфекциях**

Антибактериальная терапия не считается определяющей при лечении пациентов с ОКИ и имеет ограниченные показания к назначению, которыми являются:

- тяжелые и среднетяжелые формы инвазивной диареи при угрозе генерализации процесса у пациентов любого возраста или при наличии преморбидного фона и тяжелой сопутствующей патологии;
- инвазивная диарея у детей до трехмесячного возраста при наличии преморбидного фона;
- тяжелые формы водянистой диареи при наличии преморбидного фона и тяжелой сопутствующей патологии;
- отсутствие эффекта от проводимой патогенетической терапии в течение 48 часов при инвазивной, или смешанной инвазивно-водянистой диарее любой степени тяжести;
- гемоколит независимо от возраста пациента и степени тяжести заболевания;

При выборе антибактериальных средств следует учитывать:

- клинические особенности течения заболевания – наличие или отсутствие гемоколита, степень тяжести, наличие неблагоприятного преморбидного фона;
- анамнестические данные – возникновение заболевания в стационаре или на дому,

- предшествовавшую эпизоду диареи антибактериальную терапию
- возраст пациента

### Антибактериальная терапия при ОКИ у детей раннего возраста

Основными возбудителями инвазивных диарей у детей раннего возраста являются: *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp, *E.Coli*, *S.aureus*. К факторам, определяющими этиологию относятся возраст, предшествующая госпитализация, особенности питания, условия проживания.

С учетом указанных факторов и особенностей течения заболевания при выборе эмпирической антибактериальной терапии у детей раннего возраста можно рассмотреть следующие клинические ситуации:

1. Возникновение заболевания в домашних условиях у пациентов *первого года жизни* при наличии гемоколита или других показаний к назначению антибактериальной терапии.

Выбор антибактериального препарата определяется в равной степени чувствительностью патогенной флоры (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.) и *S.aureus*, являющегося наиболее частым возбудителем бактериальной диареи у пациентов раннего возраста. Учитывая тот факт, что у пациентов этой возрастной группы доля MRSA достигает 75%, в данной клинической ситуации назначается комбинированная антибактериальная терапия: цефалоспорины III поколения + стопдиар.

2. Возникновение заболевания в домашних условиях у детей *от года до трех лет* при наличии гемоколита или других показаний к назначению антибактериальной терапии.

Выбор антибактериального препарата определяется региональной чувствительностью патогенной флоры (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.). Препаратами выбора в этой ситуации у детей являются цефалоспорины III поколения или комбинированная терапия (цефалоспорины III поколения + азитромицин) при тяжелом течении заболевания и угрозе генерализации процесса.

3. Отсутствие эффекта от проводимой патогенетической терапии в течение 48 часов в случае заболевания, возникшего в домашних условиях и протекающего без гемоколита, у пациентов *первого года жизни*.

Выбор антибактериального препарата определяется в первую очередь чувствительностью *S.aureus*, а при тяжелом течении чувствительностью патогенной флоры (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.). В зависимости от тяжести состояния назначается один из препаратов: стопдиар, налидиксовая кислота или азитромицин.

4. Отсутствие эффекта от проводимой базисной патогенетической терапии в течение 48 часов в случае заболевания, возникшего в домашних условиях и протекающего без гемоколита, у детей *от года до трех лет*.

Выбор антибактериального препарата определяется чувствительностью патогенной флоры (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.). В зависимости от тяжести состояния назначается один из препаратов: налидиксовая кислота, азитромицин или цефалоспорин III поколения.



#### 5. Повторное возникновение диареи в стационаре на фоне других ОКИ.

Выбор антибактериального препарата определяется чувствительностью ранее выделенного бактериального возбудителя или по результатам повторного бактериологического исследования.

При лабораторно установленном диагнозе бактериальной кишечной инфекции выбор антибактериальной терапии при наличии показаний к ее назначению у детей раннего возраста осуществляется согласно следующим клиническим ситуациям:

##### 1. Внебольничная бактериальная кишечная инфекция с установленным диагнозом (сальмонеллез, кампилобактериоз, шигеллез)

В качестве стартовой антибактериальной терапии назначается налидиксовая кислота, стопдиар, альтернативная терапия – азитромицин, терапия резерва - цефалоспорины III поколения, при наличии региональной чувствительности - ко-тримоксазол.

##### 2. ОКИ стафилококковой этиологии у пациентов *первого года жизни*.

В качестве стартовой антибактериальной терапии назначается стопдиар или ко-тримоксазол. При отсутствии эффекта – смена антибактериальной терапии с учетом чувствительности *S.aureus*.

##### 3. Отсутствие эффекта от проводимой базисной патогенетической терапии в течение 48 часов у пациентов *первого года жизни* при ОКИ стафилококковой этиологии

Выбор антибактериального препарата определяется чувствительностью выделенного *S.aureus*.

##### Антибактериальная терапия у взрослых и детей старше 3-х лет

Основными возбудителями инвазивных диарей у взрослых и детей старше 3-х лет являются: *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp, *E.Coli*, очень редко *Shigella*.

Определяющими этиологию факторами являются возраст, предшествующая антибактериальная терапия, особенности питания, условия проживания

С учетом указанных факторов и особенностей течения заболевания при выборе эмпирической антибактериальной терапии можно рассмотреть следующие клинические ситуации

##### 1. Возникновение заболевания в домашних условиях при наличии гемоколита или других показаний к назначению антибактериальной терапии.

Выбор антибактериального препарата определяется региональной чувствительностью патогенной флоры (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.). Препаратами выбора в этой ситуации у детей являются цефалоспорины III поколения или комбинированная терапия цефалоспорины III поколения + азитромицин (при тяжелом течении заболевания и угрозе генерализации процесса). У взрослых препаратами выбора являются фторхинолоны (преимущество по фармакокинетическим параметрам отдается ципрофлоксацину).

2.Отсутствие эффекта от проводимой базисной патогенетической терапии в течение 48 часов в случае заболевания, возникшего в домашних условиях и протекающего без гемоколита.

Выбор антибактериального препарата определяется региональной чувствительностью патогенной флоры (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.). Препаратами выбора в этой ситуации у детей являются цефалоспорины III поколения, стопдиар, у взрослых цiproфлоксацин.

3. Возникновение заболевания в стационаре на фоне соматической или другой инфекционной патологии, не связанной с поражением ЖКТ.

Если эпизоду диареи не предшествовала антибактериальная терапия дальнейший выбор антибактериального препарата определяется чувствительностью Гр- условно-патогенной флоры. Назначаются цефалоспорины III или IV поколений (детям), цiproфлоксацин (взрослым).

В случае предшествовавшего диарее приема антибиотиков нельзя исключить инфекционный энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*. Пациенту с подозрением на данную инфекцию по возможности необходимо провести иммунохроматографический экспресс-тест на наличие токсина *Clostridium difficile* в кале. При «положительном» результате выставляется диагноз *острый инфекционный энтероколит, вызванный Clostridium difficile*. В зависимости от тяжести состояния назначается один из препаратов: метронидазол, ванкомицин.

В случае возникновения внутрибольничной инфекции, вызванной госпитальными штаммами сальмонелл или условно-патогенной флоры выбор антибиотика определяется чувствительность выделенного возбудителя, как правило, назначаются фторхинолоны или цефалоспорины III или IV поколений. Препаратом резерва является колистин, назначение которого целесообразно только при получении результатов определения чувствительности к антибиотикам госпитального патогена, являющегося причиной диареи. Колистин назначается в случае выделения микроорганизмов, резистентных к другим антибиотикам.

При лабораторно установленном диагнозе бактериальной кишечной инфекции выбор антибактериального лекарственного средства обуславливается чувствительностью выделенного возбудителя.

Следует отметить, что к рекомендованной к использованию у детей налидиксовой кислоте в последнее время регистрируется рост резистентности патогенной флоры. В то же время в аптечной сети отсутствуют предпочтительные для пациентов (суспензионные) формы выпуска. Использование в терапии цефалоспоринов III поколения ограничено стационарными условиями, так как пероральные формы обладают низкой биодоступностью. Таким образом, на амбулаторном этапе при нетяжелом течении ОКИ рекомендуемым препаратом может быть Стопдиар (в аптечной сети представлены удобные для применения у пациентов суспензионные формы).

При получении результатов бактериологического обследования в качестве этиотропной терапии ОКИ могут применяться **специфические бакте-**

**риофаги** (сальмонеллезный, дизентерийный, стафилококковый, коли-протейный и др.) (таблица 67).

Таблица 66. Антибактериальные лекарственные средства и энтеросорбенты, используемые при лечении ОКИ у пациентов.

Препарат	Дозировка	Длительность терапии	Форма выпуска
1	2	3	4
Диосмектит	Детям до 1 года - по 1 пакетику/сут; детям 2-3 лет – по 1 пакетику 3 раза/сут; детям старше 3 лет и взрослым – по 1 пакетику 3-4 раза/сут	3–5 дней	Порошок
Активированный уголь	0,05 г/кг массы тела 3 раза/сут	3–5 дней	Таблетки по 250 мг
Налидиксовая кислота	Суточная доза: 50-60 мг/кг в 4 приема	3–5 дней	Капсулы или таблетки по 500 мг
Азитромицин	10 мг/кг в сутки в один прием;  Суспензия: 200 мг/20мл: 1 мл/кг/сут в один прием; 100 мг/20мл: 2 мл/кг/сут в один прием;	3–5 дней	Капсулы или таблетки по 250 мг или 500 мг;  Порошок для приготовления суспензии 200 мг/20мл, 100 мг/20мл;
Стопдиар (нифуроксазид)	В возрасте от 2 мес. до 6 мес. по 100 мг 2 раза в день; В возрасте от 6 мес. до 6 лет по 200 мг 3 раза в день; Дети с 6 лет и взрослые по 200 мг 4 раза в день  Суспензия: 220 мг/5мл: в возрасте от 2 мес. до 6 мес. - 2,5 мл 2 раза в день; в возрасте от 6 мес. до 3 лет - 5 мл 3 раза в день;	3–5 дней	Капсулы по 100 мг или 200 мг;  Суспензия для приема внутрь 220 мг/5 мл;

Продолжение таблицы 66

1	2	3	4
Цефиксим	8 мг/кг/сут в 2-3 приема внутри;  Суспензия: 100 мг/5мл: с 6 мес. до 3 лет - 0,4 мл/кг/сут в 2-3 приема;	3–5 дней	Таблетки или капсу- лы по 200 мг и 400 мг;  Порошок или грану- лы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл;
Ко-тримоксазол	Пациенты старше 2 мес: 6-8 мг/кг/сут в 2 приема внутри;	3–5 дней	Таблетки по 480 мг
Цефотаксим	Взрослые: 2 г 3-4 раза/сут в/м или в/в  Дети: 50-100 мг/кг/сут на 2-3 введения в/м или в/в	3–5 дней	Порошок для приго- товления раствора для инъекций 1,0 г
Цефтриаксон	Взрослые: 1-2г 2 раза/сут в/в Дети: 50-80 мг/кг/сут на 1 введение в/в капельно (в течение 60 минут)	3–5 дней	Порошок для приго- товления раствора для инъекций 500 мг, 1,0 г
Цефепим	Взрослые: 2г 2 раза/сут в/в Дети: 100-150 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения;	3–5 дней	Порошок для приго- товления раствора для инъекций 500 мг, 1,0 г, 2,0 г
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза/сут внутри	3-5 дней	Капсулы по 500 мг
Метронидазол	250 мг 4 раза/сут внутри 500 мг 3 раза/сут внутри	10 дней	Таблетки по 250 мг
Ванкомцин	250 мг 4 раза/сут внутри	10 дней	Порошок для приго- товления раствора для инъекций по 500 мг

## 8.4. Бактериальные кишечные инфекции

Бактериальные кишечные инфекции представляют собой достаточно разнородную по этиологии и патогенезу группу заболеваний. Объединяет их общий механизм передачи (фекально-оральный) и выявляемый с различной частотой синдром гастроэнтероколита, обусловленного воспалением слизистой оболочки и/или гиперсекрецией жидкости в просвет кишечника.

Этиологическими агентами бактериальных кишечных инфекций являются микроорганизмы, относящиеся к родам *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Campilobacter*, *Yersinia*, *Vibrio*.

Наиболее распространенными бактериальными патогенами в европейском регионе служат сальмонеллы и кампилобактер. На их долю при ОКИ, сопровождающихся гемоколитом, приходится 41% и 39% случаев соответственно. Среди сальмонелл преобладают серовары *S. Enteritidis* (49%) и *S. Typhimurium* (37%). Наиболее частыми факторами передачи при сальмонеллезе являются мясо и яйца домашней птицы, кондитерские изделия, при кампилобактериозе - мясо домашней птицы и мясной фарш. При этом мясо домашней птицы чаще обсеменено *C. jejuni* (79%), а из мяса свиней чаще выделяется *C. coli* (94%). Несмотря на то, что кампилобактериоз имеет общие источники и пути передачи с сальмонеллезом, уровень лабораторного подтверждения данной инфекции в Республике Беларусь и других странах Восточной Европы остается крайне низким, а система его мониторинга отсутствует.

Таблица 67. Специфические бактериофаги, используемые при лечении ОКИ.

Препарат	Дозировка	Длительность терапии	Форма выпуска
1	2	3	4
Сальмонеллезный поливалентный бактериофаг ABCDE групп	Рекомендуемые разовые дозы для перорального применения Бактериофага сальмонеллезного в зависимости от возраста: 0–6 месяцев – 10 мл; 6 месяцев – 3 года – 20 мл; 3–8 лет – 20–30 мл; от 8 лет и старше – 30–40 мл.	7-10 дней	Раствор для приема внутрь или в клизме ректально 20 мл, 100 мл, таблетки
Колипротейный бактериофаг	Рекомендуемые разовые дозы для перорального применения Бактериофага колипротейного в зависимости от возраста: 0–6 месяцев – 10 мл; 6 месяцев – 3 года – 15 - 20 мл; 3–8 лет – 20 мл; от 8 лет и старше – 20–30 мл.	7-10 дней	Раствор для приема внутрь или в клизме ректально 20 мл, 100 мл

Продолжение таблицы 67

1	2	3	4
Стафилококковый бактериофаг	<p>Рекомендуемые разовые дозы для перорального применения Бактериофага стафилококкового в зависимости от возраста: 0–6 месяцев – 5 мл; 6–12 месяцев – 10 мл; 1–3 года – 15 мл; 3–8 лет – 15–20 мл; от 8 лет и старше – 20–30 мл.</p> <p>Рекомендуемые разовые дозы для ректального применения Бактериофага стафилококкового в зависимости от возраста: 0–6 месяцев – 5–10 мл; 6–12 месяцев – 10–20 мл; 1–3 года – 20–30 мл; 3–8 лет – 30–40 мл; от 8 лет и старше – 40–50 мл.</p> <p>Кратность: 3 раза в сутки за час до еды.</p> <p>Возможно также применение следующей схемы лечения: 2 раза в сутки прием внутрь и 1 раз в сутки ректальное введение разовой дозы, соответствующей возрасту, в виде клизмы после опорожнения кишечника.</p>	7-20 дней	Раствор для приема внутрь или в клизме ректально 20 мл, 100 мл

Еще одним распространенным бактериальным возбудителем ОКИ являются эшерихии. Согласно литературным данным, энтероагрегативные *E. coli* являются причиной ОКИ у 15% людей, живущих в развивающихся странах, и только у 4% лиц, живущих в промышленно развитых странах. Среди эшерихий, выделенных в странах Западной Европы, преобладают энтеропатогенные (ЭПЭК) и энтероагрегативные (ЭАЭК), удельный вес которых составляет 16,0% и 10,2%, соответственно. Реже выделяются энтеротоксигенные (4,3%), энтероинвазивные (1,1%) и энтерогеморрагические (1,6%) *E. coli*.

Основным симптомом при всех бактериальных кишечных инфекциях является диарея, т.е. утрата твердой консистенции кала и увеличение частоты стула. Диарея является следствием расстройства работы механизмов, регули-

рующих транспорт жидкости и электролитов в кишечнике. В норме младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, опорожняют кишечник до 7 раз в сутки. У детей раннего возраста ежедневно образуется 5-10 г кала на килограмм массы тела. Большее количество или учащение стула свыше 10 раз в сутки соответствует критериям диареи в этой возрастной группе. К трем годам выделение кала достигает нормы для взрослых – 100 г/сут. У взрослых определению диареи соответствует учащенное выделение стула в количестве, превышающем 200 г/сут. В большинстве случаев проявлением кишечной инфекции является острая диарея продолжительностью менее 2-х недель. В редких случаях при ОКИ может наблюдаться персистирующая диарея, длительность которой превышает 14 дней.

При выборе этиотропной терапии бактериальных кишечных инфекций огромное значение имеет не только информация о наиболее вероятном бактериальном энтеропатогене, но и сведения о региональной чувствительности возбудителей к антибиотикам. Основной проблемой антибиотикорезистентности в настоящее время является появление и рост резистентности внебольничных штаммов сальмонелл и шигелл к хинолонам и бета-лактамам антибиотикам. Резистентность шигелл и сальмонелл к цефалоспорином расширенного спектра встречается редко. Однако в настоящее время описаны штаммы, продуцирующие не только бета-лактамазы blaTEM-1, обуславливающие резистентность к аминопенициллинам, но и штаммы, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра CMY-2-типа, обеспечивающие резистентность энтеробактерий к значительно более широкому перечню бета-лактамов антибиотиков, включающему цефалоспорины III поколения. Особую тревогу в последнее время вызывает появление и распространение штаммов сальмонелл и шигелл, резистентных к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину. Так, доля нечувствительных к налидиксовой кислоте клинических изолятов сальмонелл достигает 18-20%.

В последние годы во многих странах также выделены резистентные к антибактериальным препаратам штаммы *Campylobacter coli*. Интересен тот факт, что изоляты кампилобактера, выделенные от животных, чаще проявляли резистентность к бета-лактамам антибиотикам по сравнению с клиническими изолятами, выделенными от людей.

Появление резистентности связано как с широким использованием антибиотиков в животноводстве, так и с возможностью горизонтальной передачи факторов резистентности между энтеробактериями различных видов с формированием полирезистентных клонов.

#### **8.4.1. Шигеллез**

В настоящее время в Беларуси шигеллез встречается достаточно редко. В этиологической структуре ОКИ его доля не превышает 0,5%.

Шигеллез – антропонозное заболевание, источником инфекции при котором является только больной человек или бактерионоситель. Каждому типу шигелл свойственен свой доминирующий путь передачи. С высокой патогенно-

стью и минимальной заражающей дозой возбудителя (10 микробных клеток и более) связан контактно-бытовой путь передачи при шигеллезе Григорьева-Шига. Шигеллы Зонне распространяются преимущественно пищевым путем (главным образом при употреблении молока), а шигеллы Флекснера – водным.

Патогенность шигелл определяется 4-мя факторами: способностью к адгезии, инвазии, токсинообразованию и внутриклеточному размножению. Способность шигелл к инвазии закреплена генетически.

Основной патологический процесс при шигеллезе развивается в толстом кишечнике, где шигеллы адгезируются и инвазируются. Способность шигелл к межклеточному распространению с последующим интенсивным синтезом ИЛ-8 и ФНО $\alpha$  инфицированными колоноцитами, миграцией нейтрофилов и развитием мощной воспалительной реакции приводит к возникновению острого катарального или фибринозно-некротического воспаления с возможным развитием язв и эрозий. В процессе разрушения бактерий выделяется эндотоксин, который всасывается и обуславливает развитие интоксикации.

Инкубационный период продолжается от 1 до 7 дней, в среднем 2–3 суток.

В зависимости от уровня поражения ЖКТ острый шигеллез может протекать в гастроэнтеритической, колитической или же гастроэнтероколитической форме.

Основным и наиболее часто встречающимся вариантом шигеллеза является колитический. Он характеризуется острым началом с появления симптомов интоксикации, включающих повышение температуры тела, головную боль, озноб, слабость. Впоследствии присоединяются симптомы, обусловленные поражением толстого кишечника. Характерны схваткообразные боли в животе, преимущественно в левой подвздошной области. Боли могут усиливаться перед актом дефекации. Присоединяются ложные позывы, стул учащается до 10-20 раз в сутки. Испражнения вначале имеют каловый характер, впоследствии объем стула уменьшается, появляются патологические примеси – слизь и кровь. В дальнейшем стул приобретает характер «ректального плевка», состоящего только из слизи с прожилками крови.

Тяжесть течения острого шигеллеза оценивается по степени выраженности интоксикации и обезвоживания. Иногда (особенно при шигеллезе Григорьева-Шига) развивается очень тяжелое течение заболевания. Связано это с максимально выраженной интоксикацией вплоть до развития нейротоксикоза или инфекционно-токсического шока.

Наиболее достоверным и распространенным методом лабораторного подтверждения диагноза шигеллез является бактериологический. Материалом, из которого выделяют шигеллы при всех клинических вариантах заболевания является кал. В случаях гастроэнтеритической и гастроэнтероколитической формы заболевания возможно бактериологическое исследование промывных вод желудка.

Диагноз может быть подтвержден серологическими методами.

В случаях гастроэнтеритической формы заболевания, при которой гемоколит отсутствует, антибактериальная терапия не назначается. Лечение



проводят по общепринятым принципам терапии пациентов с ОКИ (диета, оральная регидратация, симптоматическая терапия).

При наличии показаний к антибактериальной терапии (выраженный колитический синдром с явлениями гемоколита, тяжелые формы с выраженным синдромом интоксикации, пациенты с отягощенным преморбидным фоном) назначаются ципрофлоксацин (у взрослых), налидиксовая кислота или цефалоспорины III поколения (у детей). Альтернативными препаратами являются макролиды. Длительность лечения составляет 3–5 дней.

При среднетяжелом шигеллезе Зонне или Флекснера в ранний период заболевания, а также с профилактической целью возможно назначение стоп-диара, поливалентного дизентерийного бактериофага (в суточной дозе 90–120 мл).

Для улучшения репарации эрозивного или эрозивно-язвенного поражения слизистой дистального отдела толстого кишечника могут использоваться микроклизмы с маслом облепихи, шиповника, теплого настоя ромашки (по 100 мл перед сном после дефекации).

#### 8.4.2. Сальмонеллез

Сальмонеллез встречается повсеместно, в том числе и в Беларуси. В настоящее время в нашей стране это наиболее распространенная бактериальная кишечная инфекция как у взрослых, так и у детей. Его доля в структуре ОКИ достигает 25%.

Одним из самых значимых и часто встречающихся является серовар *S. Enteritidis*, что связано с заражением домашней птицы и распространением возбудителя через продукты птицеводства (яйца и мясо). Причем, сальмонеллы могут обнаруживаться в яйцах не только на скорлупе, но и в желтке. При сальмонеллезе, вызванном сероваром *S. Typhimurium*, источниками инфекции могут служить другие домашние животные (свиньи, крупно-рогатый скот). В более редких случаях эпидемиологическую опасность могут представлять также кошки, собаки, мышевидные грызуны, являющиеся бактерионосителями. Источником инфекции может быть также больной человек или бактерионоситель.

Для сальмонелл характерна способность длительно сохраняться в окружающей среде: в воде – до 5 мес, в почве – до 18 мес, в мясе – до 6 мес, в тушках птиц – больше года, на яичной скорлупе – до 24 дней. Низкую температуру, соленье, копчение сальмонеллы хорошо переносят, при 100°C гибнут мгновенно.

Преодолев защитный барьер желудка, сальмонеллы попадают в тонкий кишечник, где прикрепляются к мембранам энтероцитов, достигают собственной пластинки слизистой оболочки. Это приводит к гибели энтероцитов и развитию энтерита, что, в свою очередь, является причиной нарушения процессов пищеварения и всасывания, ускорения перистальтики кишечника. В собственной пластинке слизистой оболочки сальмонеллы захватываются макрофагами, однако, фагоцитоза не происходит, т.к. сальмонеллы способны

не только сохраняться в макрофагах, но и размножаться. Таким образом, сальмонеллы могут преодолеть защитный барьер кишечного эпителия, проникнуть в регионарные лимфатические узлы и далее поступить в кровь. Так происходит генерализация инфекции.

Размножение сальмонелл сопровождается массивным синтезом энтеротоксина, который проникает в энтероциты, где активирует аденилатциклазу и запускает механизм секреторной диареи. Развитие секреторной диареи является ключевым звеном в патогенезе сальмонеллеза.

Гибель сальмонелл приводит к выделению эндотоксина липополисахаридной природы, всасывание которого в кровь обуславливает возникновение симптомов интоксикации вплоть до развития ИТШ.

Инкубационный период продолжается от нескольких часов до 10 дней. Его продолжительность зависит от пути заражения. Минимальный инкубационный период (6 часов–3 суток) наблюдается при пищевом пути передачи инфекции, максимальный (до 8 суток) – при контактно-бытовом.

Выделяют несколько клинических форм сальмонеллеза:

1. Гастроинтестинальная (локализованная), протекающая в гастритическом, гастроэнтеритическом, гастроэнтероколитическом и энтероколитическом вариантах.

2. Генерализованная форма реализуется в виде тифоподобного или септического вариантов.

3. Бактерионосительство: острое, хроническое и транзиторное.

Самой распространенной формой сальмонеллеза является гастроинтестинальная. Она встречается в 96–98% случаев. Клиническая картина гастроинтестинальной формы сальмонеллеза характеризуется симптомами интоксикации и поражением ЖКТ. В зависимости от уровня поражения регистрируются гастритические, гастроэнтеритические, гастроэнтероколитические формы. Тяжесть течения сальмонеллеза определяется выраженностью интоксикационного синдрома и дегидратации.

Наиболее часто заболевание протекает в гастроэнтеритической форме. Начало заболевания, как правило, острое с подъема температуры тела до 39–40°C, появляются общая слабость, головная боль, озноб, тошнота, рвота, боли в эпигастриальной и пупочной областях, позднее присоединяется расстройство стула. Изменения со стороны ЖКТ наиболее выражены в первые три дня заболевания, их длительность зависит от тяжести болезни. Как правило, стул обильный, водянистый, зловонный до 10–15 раз в сутки. Цвет испражнений у большинства пациентов темно-зеленый (цвета «болотной тины»), что связано с наличием в кале компонентов желчи и слущенного эпителия. Живот вздут, при пальпации болезнен во всех отделах, больше в эпигастрии и в правой подвздошной области, урчит при пальпации.

Спустя 2–3 дня от начала заболевания у пациента могут появиться симптомы поражения толстой кишки – в стуле появляются примеси слизи и крови, объем его уменьшается, присоединяются боли в левой подвздошной области схваткообразного характера, тенезмы, ложные позывы к дефекации.

Если сальмонеллы преодолевают защитный барьер кишечника, развивается генерализованная форма инфекции, которая может протекать в тифоподобном или септикопиемическом вариантах.

При тифоподобном варианте заболевание начинается остро с появления симптомов гастроэнтерита. Впоследствии лихорадка принимает длительный и постоянный характер, присоединяется гепатоспленомегалия, усиливаются симптомы интоксикации – пациент становится вялым, апатичным, неохотно вступает в контакт, нарастает слабость, регистрируется нарушение сна, бледность кожных покровов, адинамия. Могут появиться единичные розеолы на коже живота, груди. Язык утолщен, густо обложен налетом, нередко со следами зубов («тифозный язык»).

Септический вариант встречается у новорожденных, недоношенных или ослабленных пациентов. Заболевание начинается остро, протекает по типу гастроэнтерита, затем приобретает тифоподобное течение. В дальнейшем состояние больных ухудшается. Температура тела становится неправильной – с большими суточными размахами, повторным ознобом и обильным потоотделением. Болезнь протекает тяжело, плохо поддается антибактериальной терапии. Характерно образование вторичных септических очагов различной локализации – в легких, сердце, почках, костях, печени, головном мозге с соответствующей клинической симптоматикой.

Бактерионосительство характеризуется высевом сальмонелл из кала при отсутствии клинических проявлений, а так же серологических и гематологических изменений. Острым бактерионосительство считается, если выделение сальмонелл продолжается менее 3 мес. после манифестной формы заболевания. Если выделение сальмонелл регистрируется более 3 мес. после прекращения клинических симптомов болезни, диагностируется хроническое бактерионосительство. Транзиторным считается носительство в случае высева сальмонелл при отсутствии клинической симптоматики в данный момент и предыдущие 3 мес. при условии отрицательных серологических исследований в динамике.

Наиболее важным методом лабораторного подтверждения диагноза сальмонеллеза является бактериологический. Материалом, из которого выделяют сальмонеллы при гастроинтестинальной форме заболевания являются кал, промывные воды желудка, рвотные массы, желчь. При генерализованных формах инфекции для микробиологического исследования забирают также кровь, мочу, при септическом варианте – гной из воспалительных очагов. Кровь засевают на 10-20% желчный бульон.

Используют молекулярно-биологический метод – ПЦР.

В случаях гастроинтестинальной формы заболевания без наличия гемоколита этиотропная терапия не показана, лечение проводят по общепринятым принципам терапии пациентов с ОКИ (диета, оральная регидратация, симптоматическая терапия).

При наличии показаний к антибактериальной терапии (выраженный колитический синдром с явлениями гемоколита, тяжелые формы с выраженным синдромом интоксикации, пациенты с отягощенным преморбидным фо-

ном) назначается ципрофлоксацин (у взрослых), налидиксовая кислота. Длительность терапии составляет 3-5 дней. Альтернативными препаратами являются цефалоспорины III поколения, макролиды.

Возможно назначение сальмонеллезного бактериофага групп А, В, С, D, Е (в суточной дозе 100-120 мл).

#### 8.4.3. Кампилобактериоз

Кампилобактериоз – острое антропозоонозное инфекционное заболевание с фекально–оральным механизмом передачи, вызываемое патогенными для человека видами бактерий рода *Campylobacter*. Кампилобактериоз характеризуется симптомами интоксикации, поражением ЖКТ, реже наблюдается генерализация процесса у пациентов грудного возраста (нередко первых месяцев жизни), беременных женщин и у пациентов с иммунодефицитом.

Возбудитель кампилобактериоза относится к роду *Campylobacter* семейства *Campylobacteriaceae*. В большинстве случаев гастроинтестинальная форма кампилобактериоза у пациентов вызывается *C. jejuni*. Тяжелые генерализованные формы с формированием септических очагов чаще вызывает *C. fetus*.

Кампилобактеры устойчивы во внешней среде. При комнатной температуре сохраняют жизнеспособность до 2 недель, в молоке и воде при температуре 4<sup>0</sup>С выживают до нескольких недель, при 25<sup>0</sup>С – 4 дня. В замороженном мясе сохраняются до нескольких месяцев. При нагревании до 60<sup>0</sup>С погибают в течении 1 мин. Кипячение вызывает их быструю гибель.

Кампилобактериоз распространен повсеместно, в том числе и в Беларуси. Доля его в структуре ОКИ в разных странах колеблется от 5 до 17%. Согласно результатам наших исследований доля кампилобактериоза превышает 10%.

Основными источниками инфекции для человека являются сельскохозяйственные животные. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют дикие и домашние птицы, в основном утки и куры, реже крупный рогатый скот. Источником кампилобактериоза иногда могут быть кошки, собаки и мышевидные грызуны. Человек в роли источника инфекции выступает очень редко (1% случаев).

Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный, пути передачи пищевой, водный и контактно–бытовой. Наиболее часто реализуется пищевой путь передачи при употреблении в пищу зараженного или контаминированного во время разделки мяса птицы или сельскохозяйственных животных. Часто инфицирование происходит после употребления в пищу некипяченого или непастеризованного молока. Поверхностные воды, городские водопроводные системы, а также морская вода и морской песок также могут быть загрязнены кампилобактериями. Описаны случаи кампилобактериоза у пациентов из семей, в которых содержались щенки и котята.

Для кампилобактериоза свойственна летне-осенняя заболеваемость, чаще спорадического характера.

Патогенез кампилобактериоза основан на способности возбудителя к адгезии и инвазии, а также выработке двух фракций экзотоксина: энтеротоксина и цитотоксина. Адгезины способствуют прикреплению кампилобактера и его проникновению в энтероциты.

Энтеротоксин обуславливает секреторный компонент диареи, а цитотоксин вызывает повреждение энтероцитов, что способствует инвазии и развитию инвазивной диареи.

Инкубационный период продолжается от 1 до 11 дней, в среднем 2–5 дней.

Выделяют несколько клинических форм кампилобактериоза. Самой распространенной формой является гастроинтестинальная или локализованная. Заболевание начинается остро с симптомов интоксикации (лихорадка  $38^{\circ}$ – $39^{\circ}$ С, озноб, ломота во всем теле, головная боль), впоследствии присоединяются симптомы поражения ЖКТ, которые у взрослых чаще носят характер гастроэнтерита, а у детей энтероколита или же колита. У пациентов на фоне интоксикации появляются боли в животе разлитого характера или же локализующиеся в левой подвздошной области. Стул частый, жидкий иногда с примесью зелени. Впоследствии испражнения становятся скудными, наблюдается примесь крови.

Генерализованная форма чаще регистрируется у новорожденных или ослабленных пациентов, имеющих отягощенный преморбидный фон. Данная форма характеризуется длительной лихорадкой, выраженными симптомами интоксикации. У пациентов на фоне рвоты, диареи и симптомов обезвоживания развиваются гнойно-септические поражения других органов (пневмонии, менингиты, абсцессы печени, почек и др.).

Хронические формы кампилобактериоза, связанные с персистенцией кампилобактерий в организме, встречаются при иммуносупрессии, в частности в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Течение этих форм обычно вялое, без острой фазы. Во время обострений могут развиваться органые поражения, как и при генерализованной форме.

Бессимптомная или субклиническая форма обычно выявляется в очагах инфекции при целенаправленных исследованиях. Возбудитель обнаруживается в фекалиях людей, не имеющих клинических симптомов заболевания. При этом в сыворотке крови определяется нарастание титра специфических антител.

Иногда при обследовании работников животноводческих хозяйств или контактных в очаге инфекции обнаруживают лиц, выделяющих возбудителя при отсутствии клинико-серологических данных. В таком случае говорят о формировании бактерионосительства.

Диагноз может быть подтвержден выделением возбудителя из испражнений при гастроинтестинальной форме, из крови и ликвора при генерализованных формах. Однако широкого применения бактериологический метод в практическом здравоохранении не нашел из-за требовательности возбудителя к питательным средам и условиям культивирования.

В настоящее время все большее распространение приобретают современные экспресс-методы подтверждения этиологии. Они основаны на определении антигенов возбудителя в ИХТ и ИФА в фекалиях пациентов. Используют также молекулярно-биологический метод – ПЦР.

В случаях гастроинтестинальной формы заболевания без наличия гемоколита этиотропная терапия не показана, лечение проводят по общепринятым принципам терапии пациентов с ОКИ (диета, оральная регидратация, симптоматическая терапия).

При наличии показаний к антибактериальной терапии (выраженный колитический синдром с явлениями гемоколита, генерализованные формы, пациенты с отягощенным преморбидным фоном) назначаются макролиды: эритромицин 30–50 мг/кг/сут в 4 приема в течение 3–5 дней, азитромицин 10 мг/кг в сутки в один прием в течение 3–5 дней. При генерализованных формах длительность курса составляет не менее 10–14 дней. Препаратами резерва являются фторхинолоны и аминогликозиды.

#### 8.4.4. Эшерихиозы

Эшерихиозы – группа острых инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемых патогенными представителями вида *Escherichia coli*.

Все диареегенные эшерихии обладают различными факторами патогенности и могут вызывать неоднородные по клиническому течению заболевания. С учетом этого они классифицированы на 5 категорий: энтеротоксигенные (ЭТКП), энтероинвазивные (ЭИКП), энтеропатогенные (ЭПКП), энтерогеморрагические (ЭГКП) и энтероадгрегативные кишечные палочки (ЭАКП).

Эшерихиоз, как правило, антропонозная инфекция. Исключение составляет заболевание, вызванное ЭГКП, при котором источником инфекции для человека может быть крупный рогатый скот. Механизм передачи инфекции фекально-оральный, который реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями. Каждой категории эшерихий свойственен свой доминирующий путь передачи. Так, для энтеропатогенного эшерихиоза ведущим является контактно-бытовой путь. Факторами передачи в данном случае выступают контаминированные возбудителем руки ухаживающих за грудными детьми матерей, игрушки, рожки и соски для кормления. Энтеротоксигенный эшерихиоз передается чаще всего водным путем, энтероинвазивный – пищевым. Факторами передачи являются преимущественно молоко и молочные продукты, овощи, фрукты.

Минимальная инфицирующая доза эшерихий намного больше, чем при шигеллезе и сальмонеллезе и составляет  $10^4 \dots 10^8$  микробных клеток, а при энтерогеморрагическом эшерихиозе инфицирующая доза чрезвычайно низкая, для заражения достаточно 1-100 бактерий.

Механизм патологического процесса в ЖКТ, и, соответственно, клиническая картина заболевания зависят от категории эшерихий. Так, патоген-

ность ЭИКП определяется 4-мя факторами: способностью к адгезии, инвазии, токсинообразованию и внутриклеточному размножению. Весь патологический процесс в основном реализуется в толстом кишечнике и приводит к развитию воспалительной реакции и образованию эрозий кишечной стенки.

Основным фактором патогенности ЭТКП является экзотоксин (энтеротоксин), который активирует аденилатциклазу с последующим повышением секреции в просвет кишечника электролитов и воды, что обуславливает развитие обильной водянистой диареи. В некоторых случаях наблюдаются симптомы интоксикации, появление которых связано с гибелью бактерий и высвобождением эндотоксина.

Энтеротоксигенный эшерихиоз встречается во всех возрастных группах пациентов. Инкубационный период короткий, от нескольких часов до 3 суток. Начало заболевания острое, появляется тошнота, затем многократная рвота. Диарейный синдром появляется одновременно с рвотой или присоединяется позже. Стул обильный, водянистый до 10-15 раз в сутки, не имеет зловонного запаха. Интоксикация отсутствует. Заболевание чаще всего протекает на фоне субфебрильной или нормальной температуры тела. При пальпации отмечается урчание в животе. Болевой синдром для энтеротоксигенного эшерихиоза не характерен. Степень тяжести определяется степенью дегидратации.

ЭПКП обладают факторами адгезии к эпителиальным клеткам слизистой оболочки тонкого кишечника. Размножающиеся на мембранах энтероцитов эшерихии, их эндотоксины, факторы воспаления приводят к повреждению и отторжению отдельных энтероцитов или их групп, что ведет к развитию энтерита, нарушению процессов пищеварения, всасывания воды и электролитов. Это, в конечном итоге, приводит к развитию диарейного синдрома.

Энтеропатогенный эшерихиоз встречается в основном у новорожденных и пациентов раннего возраста, особенно с неблагоприятным преморбидным фоном. Продолжительность инкубационного периода варьирует от 1 до 5-8 дней и зависит от пути инфицирования. Минимальный инкубационный период характерен для пищевого пути, максимальный – для контактно-бытового. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38–39<sup>0</sup>С, появления тошноты и повторной рвоты. Быстро присоединяется жидкий водянистый стул желтого или оранжевого цвета до 5–8 раз в сутки. Стул зачастую необильный, иногда брызжущий, с примесью слизи. Нередко отмечается метеоризм, живот вздут, урчит по ходу кишечника при пальпации. Тяжесть течения обусловлена степенью выраженности токсикоза и эксикоза.

Иногда, особенно у новорожденных и недоношенных пациентов, энтеропатогенный эшерихиоз может генерализоваться с развитием септикопиемии. При этом очаги инфекции могут локализоваться в ЦНС, легких, почках и др.

Патологический процесс при энтерогеморрагическом эшерихиозе локализуется в дистальном отделе толстой кишки. Патогенность ЭГКП обу-

словлена ее способностью к адгезии к колоноцитам, а также продукции цитотоксина (шигаподобного токсина), который разрушает клетки эндотелия, выстилающего мелкие кровеносные сосуды кишечной стенки проксимальных отделов толстой кишки. Это приводит к кровоизлияниям в слизистую, ее ишемии и некрозу, в стуле появляются патологические примеси – слизь и кровь.

Эшерихиоз, вызываемый ЭГКП, характеризуется синдромами интоксикации и преимущественным поражением толстого кишечника. Наиболее тяжело протекает заболевание, вызванное штаммом эшерихии O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub>. Инкубационный период длится 2-4 суток. Начало заболевания острое, появляются боли в животе, тошнота, повторная рвота. Синдром общей интоксикации выражен умеренно, иногда отсутствует. Заболевание протекает на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела. Для начального периода характерен жидкий водянистый стул без патологических примесей до 5-8 раз в сутки. Начиная с 3-4 дня характер стула меняется, он учащается, в кале появляется примесь слизи и крови. У некоторых пациентов примесь крови носит обильный характер. Присоединяются схваткообразные боли в животе, тенезмы. Продолжительность заболевания 6-7 дней. Однако, у части пациентов (3-5%) на 7-10 день болезни, обычно на фоне выздоровления, развивается осложнение – гемолитико-уремический синдром (ГУС, синдром Гассера). Его возникновение обусловлено продукцией энтерогеморрагической эшерихией O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub> экзотоксина (веротоксин, шигоподобный токсин). Центральным звеном патогенеза при гемолитико-уремическом синдроме является повреждение эндотелия сосудов веротоксином с последующей активацией тромбоцитов и их адгезией в зоне повреждения. Для ГУС характерна триада симптомов: гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность. Начало ГУС сопровождается ухудшением общего состояния ребенка, нарастанием вялости и бледности кожных покровов, у части больных приобретающих иктеричный оттенок. Лихорадка присутствует у 5-20% пациентов. Отмечаются снижение диуреза, пастозность век, голеней, что сопровождается азотемией. Обычная длительность гемолитико-уремического синдрома 1-2 недели, затем наступает стабилизация и постепенное восстановление. Летальность у пациентов составляет 5-10%.

ЭАКП способны к образованию биопленки и длительной колонизации эпителия слизистой тонкой кишки, что приводит к персистирующей диарее без выраженного обезвоживания.

В основе патогенеза энтероинвазивного эшерихиоза лежит способность ЭИКП к инвазии в энтероциты толстого кишечника. Механизм инвазии аналогичен шигеллезу. Энтероинвазивный эшерихиоз протекает с симптомами интоксикации и клиническими признаками поражения дистального отдела толстого кишечника. Инкубационный период продолжается от 1 до 3 дней. Заболевание начинается с появления симптомов интоксикации – лихорадки (38-39<sup>0</sup>C), озноба, слабости, разбитости, головной боли. Присоединяются схваткообразные боли в животе, диарея. Стул жидкий, часто скудный с примесью слизи и крови. Частота стула до 9-10 раз в сутки. Рвота для энтероин-



вазивного эшерихиоза не характерна. Продолжительность заболевания 3-5 дней.

Основу диагностики эшерихиозов составляет бактериологический метод исследования. Материалом для исследования являются кал, промывные воды желудка, рвотные массы. При генерализованных формах исследуют кровь, мочу, при необходимости – спинно-мозговую жидкость. Серологические методы исследования широкого применения в клинике не нашли.

Возможно обнаружение эшерихий в различных биологических средах с помощью ПЦР.

В случаях гастроинтестинальной формы заболевания без наличия гемоколита этиотропная терапия не показана, лечение проводят по общепринятым принципам терапии пациентов с ОКИ (диета, оральная регидратация, симптоматическая терапия).

При наличии показаний к антибактериальной терапии (выраженный колитический синдром с явлениями гемоколита, тяжелые формы с выраженным синдромом интоксикации, пациенты с отягощенным преморбидным фоном) назначается ципрофлоксацин (у взрослых), налидиксовая кислота, стоп-диар, ко-тримоксазол. Препаратами резерва являются цефалоспорины III поколения.

Целесообразность антибактериальной терапии при энтерогеморрагическом эшерихиозе сомнительна. Эффективность лечения определяется своевременностью диагностики и проведением адекватной патогенетической терапии. Антибактериальные препараты, особенно антибиотики широкого спектра действия, применяют только по индивидуальным показаниям.

#### 8.4.5. Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

С началом эры антибиотиков, и в большей степени зачастую с неоправданным и бессистемным их назначением, появились сообщения об увеличении количества антибиотикоассоциированных диарей (ААД). ААД – полиэтиологичная патология, обусловленная в 15-25% случаев *Clostridium difficile*. Истинное число случаев острой инфекционной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, не совпадает с официально регистрируемой заболеваемостью. Обусловлено это может быть, в первую очередь, отсутствием возможностей для лабораторного подтверждения диагноза. Вариантом тяжелого течения ААД, вызываемой *Clostridium difficile*, является псевдомембранозный колит (ПМК), который в ряде случаев может привести к угрожаемым жизни состояниям: токсическому мегаколону, перфорации кишечника, сепсису или септическому шоку.

Одним из факторов риска колонизации *C.difficile* является госпитализация в лечебное учреждение. Гастроэнтерит, вызванный *C.difficile*, официально признается нозокомиальным. Общеизвестным фактором риска развития *C.difficile*-ассоциированных энтероколитов является применение антибактериальных препаратов. По данным литературы, имеется связь между возникновением диареи, вызванной этим видом бактерий, и использованием опре-

деленных антибиотиков. Наиболее часто заболевание связано с предшествующим применением клиндамицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов. Возникновение диареи на фоне или спустя некоторое время после отмены цефалоспоринов III или IV поколения отмечают 35–40% пациентов. Помимо госпитализации и предшествующей антибактериальной терапии существуют и другие факторы макроорганизма, предрасполагающие к развитию *C.difficile*-ассоциированных энтероколитов, в частности, возраст пациентов, превышающий 60–70 лет. У большинства из них присутствуют тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ХОБЛ, абдоминальные хирургические вмешательства, онкологические заболевания).

Клинические проявления *C.difficile*-ассоциированных кишечных инфекций могут варьировать от бессимптомной колонизации до развития псевдомембранозного колита. У большинства пациентов регистрируется энтероколитическая форма заболевания. В ходе проведения сигмоскопии более чем у 50% пациентов обнаруживается псевдомембранозный колит.

Начальным и самым типичным симптомом болезни является диарея. Кратность стула варьирует и в среднем составляет до 10 раз в сутки. Стул, как правило, необильный, часто содержит патологические примеси в виде слизи и крови. Диарея, как правило, носит упорный характер. Для большинства пациентов характерны боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией. Часто регистрируется умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Микробиологические методы лабораторной диагностики широкого применения в практическом здравоохранении не нашли. Диагноз подтверждается обнаружением токсинов *C.difficile* в кале (ИФА, экспресс-метод ИХТ).

Приблизительно у 25% пациентов с *C.difficile*-ассоциированными кишечными инфекциями диарея исчезает самостоятельно после отмены антибиотика. Однако у большинства пациентов требуется назначение специфической антибактериальной терапии. Согласно существующим рекомендациям препаратом выбора для первого эпизода энтероколита, вызванного *C.difficile*, является метронидазол. Ванкомицин назначается в случае тяжелой *C.difficile*-ассоциированной диареи, протекающей в форме псевдомембранозного колита (ПМК), а также для терапии рецидивов инфекции.

## **8.5. Вирусные кишечные инфекции**

### **8.5.1. Ротавирусная инфекция**

Ротавирусная инфекция – антропонозная вирусная инфекция с фекально–оральным механизмом передачи, характеризуется симптомами интоксикации, гастроэнтеритом и иногда - катаральным синдромом.

Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*, которое объединяет большое количество сходных по морфологии и антигенной структуре вирусов. Ротавирусы способны вызывать поражение желудочно-кишечного трак-

та не только у человека, но и у млекопитающих и птиц. Вирусные частицы имеют диаметр от 65 до 75 нм. Внешний вид вирусных частиц напоминает колесо с широкой ступицей, короткими спицами и четко очерченным ободом, что и определило название ротавируса (лат. *rota* – колесо). Это РНК-содержащий вирус. Все ротавирусы разделяют на 7 групп, обозначаемых буквами латинского алфавита от А до Г. У человека инфекционный процесс вызывают ротавирусы групп А–С (преимущественно, гр. А). Наружный слой белковой оболочки (внешний капсид) выполнен двумя белками – VP7 и VP4. Они обуславливают процесс проникновения вируса в клетку, а также такие важные свойства, как клеточный тропизм вируса и вирулентность. Белки VP7 и VP4 определяют серотипы вируса, которые нумеруются арабскими цифрами. К настоящему времени выявлено не менее 23 G-генотипов и 31 Р-генотип, а также их комбинаций (G-P тип). Наиболее распространенным генетическим вариантом ротавируса в мире является комбинация G1P[8]. Распределение основных типов ротавирусов на определенной территории со временем может меняться, при этом исчезнувший серотип также может вернуться и занять лидирующее положение.

Ротавирусы устойчивы во внешней среде. Они хорошо переносят низкие температуры. Могут сохранять жизнеспособность на объектах внешней среды от 10-15 до 30 дней, в фекалиях – от нескольких недель до 7 мес., на фруктах – 5-30 дней, на тканях из хлопка и шерсти – 12-45 дней, на коже рук не менее 4 ч. Быстро погибают при нагревании, практически мгновенно – при кипячении.

Заболевание широко распространено во всем мире, и его удельный вес в структуре ОКИ примерно одинаковый в развитых и развивающихся странах. Доля ротавирусной инфекции в структуре ОКИ в разных странах колеблется от 20 до 59%. Источник инфекции – человек, страдающий манифестной или бессимптомной формой заболевания, вирусоносители. Вирус выделяется с фекалиями за 48 ч до клинических симптомов, максимум выделения отмечается весь острый период заболевания (3-6 дней). Механизм передачи – фекально-оральный, реализующийся пищевым, контактно-бытовым и водным путями. Ротавирусная инфекция высококонтагиозна, поэтому превалирует контактно-бытовой путь передачи. Предполагается воздушно-капельный путь передачи, так как вирус выявляется в смывах из носоглотки у большинства пациентов. Для эпидемического процесса ротавирусной инфекции характерна сезонность, подъемы заболеваемости наблюдаются в холодное время года с декабря по февраль. Часто регистрируются вспышки инфекции.

Патогенез ротавирусной инфекции многофакторный. В развитии диареи присутствуют два патогенетических компонента: осмотический и секреторный. Основной патологический процесс локализуется в проксимальном отделе тощей кишки. После проникновения внутрь зрелых высокодифференцированных энтероцита, ротавирусы размножаются, вызывают их гибель и отторжение от ворсинок. Дифференцированные клетки замещаются функционально неполноценными, не способными синтезировать пищеварительные ферменты (щелочную фосфатазу, лактазу, сахаразу, мальтазу),

участвовать в пристеночном пищеварении и абсорбировать углеводы и другие питательные вещества. Возникновение дисахаридазной (главным образом, лактазной) недостаточности, мальдигезии и мальабсорбции ведёт к накоплению в кишечнике нерасщеплённых дисахаридов с высокой осмотической активностью, что вызывает нарушение реабсорбции воды, электролитов и развитие водянистой диареи.

В возникновении ротавирусной диареи имеет место и секреторный компонент. Центральную роль при этом играет неструктурный гликопротеин NSP4, который обладает свойствами энтеротоксина и вызывает секреторную диарею, подобно бактериальным токсинам.

Инкубационный период продолжается от 1 до 5 дней, в среднем 2-3 дня. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38-39<sup>0</sup>С. У большинства пациентов все основные симптомы заболевания выражены уже в первые сутки, одновременно появляются тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Рвота повторная, ее продолжительность не превышает 1-2 дней. Стул обильный, водянистый, пенистый, с резким кислым запахом. Кратность диареи может достигать 10-15 раз в сутки (в среднем 5-8 раз). Максимально выражены симптомы метеоризма, вздутие живота, урчание, которое иногда может быть слышно на расстоянии, разлитые боли по ходу тонкого кишечника. Симптомы гастроэнтерита купируются через 3-6 дней от начала заболевания.

У одной трети пациентов наряду с симптомами поражения ЖКТ регистрируется слабо выраженный катаральный синдром, который характеризуется заложенностью носа, болями в горле, покашливанием. Наблюдаются гиперемия и зернистость небных дужек, задней стенки глотки, мягкого неба. Тяжесть течения заболевания определяется, в первую очередь, выраженность дегидратации, а затем симптомами интоксикации.

Диагностика ротавирусной инфекции основана на обнаружении возбудителя в кале различными методами. Самым широко используемым в практическом здравоохранении является метод ИФА, обладающий высокой специфичностью. Ложноположительные результаты составляют не более 3-5%.

Для экспресс-диагностики РВИ используют высокочувствительные и специфичные тест-системы, основанные на иммунохроматографическом методе. Они позволяют получить результат в течение 15 минут. Метод ПЦР широкого распространения не нашёл из-за своей дороговизны.

Серологические методы в практическом здравоохранении, как правило, не используются. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более.

Учитывая осмотический характер диареи, определенную роль в подтверждении диагноза ротавирусной инфекции могут играть изменения в копрограмме. Как правило, это явные признаки нарушенного переваривания и всасывания: большое количество переваренной и непереваренной клетчатки, мышечных волокон, нейтрального жира, зёрен крахмала. Содержание лейкоцитов у 61-64% не превышает 10 в поле зрения.

Антибактериальная терапия при РВИ не показана. Основу терапии составляет патогенетическое и симптоматическое лечение. Одним из основных звеньев в лечении РВИ является назначение лечебного питания. Детей до года при невозможности естественного вскармливания переводят на безлактозные или низколактозные смеси. Детям старше года, находящимся на искусственном вскармливании, также назначают безмолочную диету. Из рациона исключаются углеводы, концентрированные бульоны, соки, овощи, фрукты.

Учитывая ферментативную (главным образом, лактазную) недостаточность можно рекомендовать заместительную терапию, например, препарат лактазы «Лактазар». В острый период не рекомендуется использование ферментных препаратов на основе панкреатина, так как они усиливают проникновение ротавирусов в энтероциты.

Регидратацию и назначение энтеросорбентов проводят по общепринятым принципам терапии пациентов с ОКИ.

Основой неспецифической профилактики является соблюдение санитарно-гигиенических норм, правил личной гигиены, условий допуска переболевших пациентов в организованные коллективы.

В настоящее время в мире разработаны и используются 2 ротавирусные вакцины: моновалентная живая аттенуированная вакцина RotaRix (GSK Biologicals, Бельгия) и пентавалентная реассортантная ротавирусная вакцина RotaTeq (Merck&Co, США).

Вакцина RotaRix содержит ослабленный штамм ротавируса G1P[8], являющегося наиболее распространенным серотипом. Она способна индуцировать эффективный иммунный ответ в отношении человеческих ротавирусов, имеющих и другой G-тип.

RotaTeq содержит 5 реассортантных вирусов, полученных на основе бычьего и человеческих родительских штаммов, и способствует выработке нейтрализующих антител к G1, G2, G3 и G4 серотипам ротавирусов. Выбор серотипов для создания вакцины был обусловлен тем, что более 80% тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов во всем мире вызвано именно этими штаммами. RotaRix и RotaTeq высокоэффективны и безопасны.

### **8.5.2. Норовирусная инфекция**

Норовирусная инфекция – антропонозная вирусная инфекция с фекально–оральным механизмом передачи, характеризуется симптомами интоксикации и гастроэнтерита. Имеет доброкачественное и быстрое течение.

Возбудитель – РНК-содержащий вирус Norwalk, относящийся к семейству *Caliciviridae*. Норовирусы имеют округлую форму и размеры 27-32 нм; устойчивы в окружающей среде и к действию дезинфицирующих средств. Доказана высокая контагиозность норовирусов. Менее 10 вирусных частиц достаточно, чтобы при попадании в желудочно-кишечный тракт здорового взрослого человека вызвать заболевание.

Источником инфекции является пациент с манифестной формой заболевания или бессимптомный носитель. Выделение вируса достигает максимума на 1-2 день после инфицирования и может продолжаться до 47 дней после исчезновения клинических симптомов. Максимальное выделение норовируса наблюдается с рвотными массами. Механизм передачи – фекально-оральный. Чаще всего реализуется водным или пищевым путем. Факторами передачи в данном случае являются контаминированные продукты – мороженое, салаты, морепродукты, замороженные овощи и фрукты и др. Норовирусная инфекция часто носит групповой характер, благодаря чему ее называют «банкетной болезнью». Норовирусы поражают население всех возрастных групп, вспышки норовирусного гастроэнтерита возникают среди пациентов школьного возраста, взрослых и пожилых людей.

Норовирусы поражают проксимальный отдел тонкого кишечника. Норовирус оказывает прямое цитопатическое действие на зрелые энтероциты, которые при этом гибнут и слущиваются, что ведет к нарушению процессов пристеночного пищеварения, всасывания углеводов.

Инкубационный период короткий, от нескольких часов до 2-3 сут. Обычно заболевание начинается остро с появления тошноты и многократной рвоты. Иногда это главный и единственный симптом, т.к. у одной трети пациентов заболевание протекает на фоне нормальной температуры тела. Диарея может отсутствовать или быть кратковременной.

Вся клиническая симптоматика норовирусной инфекции ограничена 24–48 часами, в редких случаях необходима госпитализация и проведение регидратационной терапии.

Диагностика норовирусной инфекции основана на обнаружении возбудителя в кале или рвотных массах методами ИФА или ПЦР.

Этиотропная терапия при норовирусной инфекции не показана, лечение проводят также как и при других ОКИ (промывание желудка, диета, оральная регидратация, симптоматическая терапия).

Основой неспецифической профилактики является соблюдение санитарно-гигиенических норм, правил личной гигиены. Специфическая профилактика не разработана.

## **8.6. Гиповолемический шок**

Наиболее часто среди шоков встречается гиповолемический шок. Основу данного вида шока составляет неадекватный объем циркулирующей крови, уменьшение венозного возврата и минутного объема кровообращения. В связи с этим для пациентов с гиповолемическим шоком характерно критическое уменьшение тканевой перфузии, в связи с острым дефицитом циркулирующей крови, уменьшение венозного притока к сердцу и вторичное снижение сердечного выброса. Наиболее частыми причинами приводящими к снижению объема циркулирующей крови являются: кровотечение, потеря плазматической жидкости и обезвоживание. Основываясь на этом, вполне закономерным сановиться возможность развития гиповолемического шока у

пациентов с кишечными инфекциями, с плазмо- и кровопотерями при травмах, операциях, ожогах. Значительно труднее в ранние сроки определить скрытые источники плазмо- и кровопотерь, наличие жидкости в брюшной полости и просвете кишечника при перитонитах, панкреотитах, кишечной непроходимости.

Патофизиологические изменения при развитии гиповолемического шока в большей степени связаны со снижением эффективности перфузии, что обуславливает ухудшение транспорта кислорода, питание тканей и приводит к тяжелым метаболическим нарушениям (таблица 68).

Таблица 68. Патофизиологические изменения при развитии гиповолемического шока

Фазы шока	Патогенетические изменения
<b>I фаза.</b> Дефицит ОЦК	Уменьшение венозного притока к сердцу, снижение центрального венозного давления и как следствие снижение ударного объема сердца. Интерстициальная жидкость устремляется в капилляры, что приводит к снижению объема интерстициального водного сектора.
<b>II фаза.</b> Стимуляция симпатико-адреналовой системы	Рефлекторная стимуляция барорецепторов приводит к активизации симпатико-адреналовой системы, что обуславливает повышение секреции катехоламинов: норадреналина в десятки, адреналина в сотни раз. Соответственно увеличивается симпатический тонус сердца, вен и артериол и уменьшается вагусное влияние на сердце. Стимуляция $\beta$ -адренергических рецепторов вызывает увеличение сократительной способности миокарда и числа сердечных сокращений, а стимуляция $\alpha$ -адренергических рецепторов приводит к сокращению селезенки, венозных сосудов, вазоконстрикции в коже, скелетных мышцах, почках, что обуславливает повышение общего периферического сопротивления сосудов и централизацию кровообращения. Все это приводит к поддержанию минутного объема сокращений, артериального давления, центрального венозного давления, кровообращения в мозге и сердце за счет ухудшения кровообращения в органах, иннервируемых блуждающим нервом (кишечник, печень, поджелудочная железа), а также в коже, почках, и мышечной системе. Уменьшение емкости венозных сосудов за счет вазоконстрикции, приводит к диспропорции между объемом крови и емкостью сосудистого русла. Если в сравнительно короткий промежуток времени нормализуется объем циркулирующей жидкости, то наступает выздоровление пациентов. В случаях, когда дефицит объема циркулирующей крови сохраняется, на первый план выступают отрицательные последствия длительной ишемии, приводящие к централизации кровообращения. Развивающаяся активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает задержку натрия, содержащегося преимущественно в интерстициальном секторе, что способствует задержке жидкости и восполнению объема.
<b>III фаза.</b> Гиповолемический шок	Дефицит объема крови, уменьшение венозного возврата, давления наполнения сердца, минутного объема сердца, снижение артериального давления и тканевой перфузии на фоне продолжающейся адренергической реакции

Развивающиеся симпатoadренергические реакции приводят к сужению сосудов, особенно артерий. Депо крови опустошаются, повышаются сила и частота сердечных сокращений, что приводит к мобилизации крови из легких и открываются артериовенозные шунты. Это способствует частичному увеличению объема внутрисосудистого водного сектора за счет притока интерстициальной жидкости.

Кроме того на первом этапе гиповолемического шока может развиваться гипердинамическая реакция кровообращения, обусловленная снижением доставки кислорода к тканям. Необходимо отметить, что начинающийся гиповолемический шок, характеризующийся нормальным артериальным давлением, тахикардией и холодными кожными покровами, обозначают как фаза I, или компенсированный шок.

При отсутствии терапии снижается не только ударный объем, но и минутный объем сердца. Одновременно со снижением сердечного выброса возрастает общее периферическое сопротивление сосудов. Вазоконстрикция пре- и посткапиллярных сосудов обуславливает снижение капиллярного кровотока. Дальнейшее прогрессирование шока и накопление кислых продуктов метаболизма приводит к расширению прекапиллярных сфинктеров, при суженных посткапиллярных сфинктерах (значительная часть крови депонируется в капиллярах). Феномен централизации кровообращения происходит на фоне полиорганной недостаточности.

При развитии гиповолемического шока снижение кровотока а соответственно и ишемия органов происходит в определенной последовательности: кожа, скелетные мышцы, конечности, почки, органы брюшной полости, легкие, сердце, мозг, при этом выделяют компенсированный и декомпенсированный шок (таблица 69).

Таблица 69. Варианты гиповолемического шока в зависимости от гемодинамики

Показатели	Компенсированный шок	Декомпенсированный шок
Систолическое артериальное давление	>100 мм рт.ст.	<100 мм рт.ст.
Частота сердечных сокращений	< 100 уд/мин	>110 уд/мин
Сердечный индекс	>3,5 л/(мин·м <sup>2</sup> )	<2,5 л/(мин·м <sup>2</sup> )
Центральное венозное давление	Снижено	Снижено
Общее периферическое сопротивление сосудов	>1 200-2500 дин/с·см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>	>2500 дин/с·см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>
Шоковый индекс	<1	>1

В свою очередь замедление капиллярного кровотока и секвестрация крови обуславливают спонтанное свертывание крови в капиллярах. При этом



типичными клеточными агрегантами являются скопления эритроцитов и тромбоцитов.

Стаз крови, выход из поврежденных клеток субстанций, активирующих свертывание, приводят к возникновению коагулопатии потребления (расход определенных компонентов свертывания: тромбоцитов, фибриногена, протромбина) и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию.

Длительная ишемия ренальной и чревной областей при развитии гиповолемического шока сопровождается недостаточностью функций почек и кишечника. При этом как мочевыделительная, так и концентрационная функции почек снижаются. При своевременном лечении это состояние может быть обратимым. Однако при длительной ишемии почки полностью утрачивают гомеостатические функции.

Кроме того, у пациентов с гиповолемическим шоком при длительной ишемии развиваются некрозы в слизистой оболочке кишечника, печени, почках и поджелудочной железе, нарушается барьерная функция кишечника. В свою очередь бактериальные токсины, гистамин и метаболиты поступают в кровоток, активизируют кининовую систему и угнетают функцию миокарда. Развивается респираторный дистресс-синдром. Снижение мозгового кровотока может приводить к развитию комы. Выраженная вазоконстрикция изменяет распределение кровотока, что и приводит к тому, что большая часть органов и тканей страдает от дефицита перфузии при относительно нормальной работе сердца как насоса. Определение фактического минутного объема сердца на этапах развития гиповолемического шока является сравнительно точным показателем кровообращения.

Приведенные выше изменения обуславливают развитие основных клинических симптомов, указывающих на развитие у пациента гиповолемического шока: частый малый пульс, снижение систолического артериального давления, снижение центрального венозного давления, холодная, влажная, бледно-цианотичная или мраморная кожа, замедленный кровоток в ногтевом ложе, температурный градиент более 3°C, олигурия. Важнейшие критериями шока являются: частота пульса, артериальное давление, индекс Аллговера, центральное венозное давление, клинические симптомы нарушений гемодинамики и функции органов. Эти симптомы в первую очередь указывают на декомпенсацию кровообращения, что является показанием к немедленной противошоковой терапии. Необходимо отметить, артериальное давление может оставаться сравнительно долго нормальным, например, при медленном снижении объема циркулирующей крови, а вазоконстрикция сосудов кожных покровов обычно протекает без видимого цианоза.

Основные мероприятия при лечении пациентов с гиповолемическим шоком заключаются в быстром восстановлении внутрисосудистого объема, улучшении функции сердечно-сосудистой системы, коррекции жидкостных дефицитов и коррекции нарушенных систем гомеостаза.

## **9. Инфекционные заболевания центральной нервной системы**

Нейроинфекции представляют широкую группу инфекционных болезней часто тяжелого течения с потенциальной угрозой летального исхода. Этим определяется актуальность ранней диагностики и особая необходимость, в большей степени, чем при других группах инфекционных болезней, ранней адекватной комплексной терапии. Диагностика инфекций с преимущественным поражением нервной системы базируется на знании особенностей клинической картины и эпидемиологических закономерностей развития заболевания.

### **9.1. Этиологическая структура инфекционных поражений центральной нервной системы**

Бактериальные менингиты полиэтиологичны и могут быть обусловлены большим количеством патогенных и условно-патогенных бактерий. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1 млн. случаев гнойных бактериальных менингитов, из которых 200 тыс. заканчиваются летально. Этиологическая структура и распространенность бактериальных менингитов во многом определяется географической зоной, уровнем экономического развития, социально-гигиеническими условиями жизни, труда и быта различных возрастных групп населения, напряженностью эпидемиологической ситуации в отношении основных возбудителей, постановкой прививочного дела. Тем не менее, подавляющая часть гнойных менингитов на территории практически любого государства вызывается сравнительно небольшой группой бактерий - *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (80–96%).

Этиология бактериального менингита четко коррелирует с возрастом пациента. Так, в период новорожденности наиболее частой причиной бактериальных менингитов являются стрептококки группы В, второй по частоте встречаемости – *E. coli*. Во многих развивающихся странах *E. coli* и другие грам(-) энтеробактерии, такие, как *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Salmonella*, являются ведущей причиной бактериального менингита у новорожденных (таблица 70). На долю *Listeria monocytogenes* приходится 1–10% всех бактериальных менингитов в данной возрастной группе.

У детей младшего возраста (до 5 лет) наиболее частым этиологическим агентом гнойных менингитов являются *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b. Особую группу составляют дети первых трех месяцев жизни, которые находятся как бы в пограничном положении, сочетая возбудителей гнойных менингитов периода новорожденности и более старшей возрастной группы. Гнойные менингиты у детей старше 5 лет и у взрослых связаны, главным образом, с *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, а у пациентов

старше 45–50 лет - с *Listeria monocytogenes*, *S. pneumoniae*, бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, *N. meningitidis*.

Необходимо отметить, что примерно в 1% всех случаев бактериальных менингитов их причинными агентами являются сразу несколько бактерий. До наступления эры антибиотиков большая часть таких менингитов была связана со средним отитом и инфекциями носоглотки. Позднее наиболее частыми предрасполагающими факторами для развития бактериальных менингитов смешанной этиологии стали нейрохирургические вмешательства, черепно-мозговые травмы, аномалии развития головного мозга, новообразования вблизи ЦНС, очаги инфекции, расположенные в непосредственной близости от ЦНС, а также цитостатическая терапия у пациентов с гемобластозами. Этиология смешанных менингитов наиболее часто представлена бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, облигатными анаэробами (*Bacillus fragilis*, *Clostridium species*, *Peptostreptococcus spp.*), *S. aureus*, *Pseudomonas spp.* и *H. influenzae*.

Таблица 70. Связь этиологии гнойного бактериального менингита с возрастом пациентов

Возраст	Наиболее вероятные возбудители
Новорожденные (до 1 мес.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Стрептококки группы В (<i>Streptococcus agalactiae</i>)</li> <li>- <i>E. coli</i> и другие грам(-) энтеропатогены</li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> </ul>
От 1 мес. до 1 года	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Стрептококки группы В (<i>Streptococcus agalactiae</i>)</li> <li>- <i>E. coli</i> и другие грам(-) энтеропатогены</li> <li>- <i>H. influenzae</i></li> <li>- <i>N. meningitidis</i></li> <li>- <i>S. pneumoniae</i></li> </ul>
2–5 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>H. influenzae</i> типа В (редко — в регионах, где производится вакцинация против Hib-инфекции)</li> <li>- <i>N. meningitidis</i></li> <li>- <i>S. pneumoniae</i></li> </ul>
5–50 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. pneumoniae</i></li> <li>- <i>N. meningitidis</i></li> </ul>
Старше 50 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. pneumoniae</i></li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>- <i>N. meningitidis</i></li> </ul>

Кроме того, имеет значение и путь заражения - внебольничное или нозокомиальное. В последнем случае распространенность и частота отдельных микроорганизмов, вызывающих гнойные менингиты, зависит от инфицированности инструментария, персонала, палат интенсивной терапии. Наиболее часто внутрибольничные менингиты связаны с грам(-) палочками, *Streptococcus spp.*, *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками.

Следует признать, что бактериальные менингиты редко ассоциированы с эпидемическими вспышками и чаще имеют спорадический характер. Ис-

ключение составляет менингококковая инфекция, которая характеризуется возникновением периодических подъемов заболеваемости, неожиданных эпидемий и пандемий.

Крайне тяжелыми поражениями ЦНС бактериальной этиологии являются абсцессы головного мозга. В подавляющем большинстве случаев образование абсцесса мозга проходит в две стадии. Вначале (стадия церебрита) очаг плохо отграничен, и в нем развивается диффузное воспаление с отеком и деструкцией вещества мозга. У пациентов на КТ выявляется зона пониженной плотности, равномерно накапливающая контраст. При данной стадии лечения можно добиться с помощью антибактериальной терапии. В случаях, когда заболевание продолжается 4-9 суток, центральная часть очага нагнаивается и некротизируется с образованием полости, заполненной полужидким гноем. Образуется глиозная капсула, ограничивающая абсцесс. На КТ с контрастированием обнаруживается характерный «окольцованный» очаг. В этой стадии консервативная терапия неэффективна. Люмбальная пункция при абсцессе мозга опасна, а возбудитель в СМЖ обнаруживается редко, диагностике помогает обнаружение ДНК возбудителя с использованием ПЦР.

У взрослых пациентов при инфекции уха или придаточных пазух, реже после черепно-мозговой травмы или внутричерепных операций и еще реже - как осложнение менингита или бактериемии может развиваться субдуральная эмпиема. При этом возможно молниеносное течение с нарастанием гемипареза, развитием комы и смертельным исходом в течение нескольких часов. В таких ситуациях решающее значение имеет хирургическое лечение. Исследование СМЖ позволяет диагностировать сопутствующий бактериальный менингит и выделить возбудителя. Однако люмбальную пункцию необходимо проводить максимально осторожно, чтобы не допустить попадания иглы в абсцесс и не вызвать менингит. При необходимости для получения СМЖ можно проводить боковую цервикальную или цистермальную пункцию.

При спинальном эпидуральном абсцессе у пациентов появляется интенсивная боль и локальная болезненность при пальпации в спине, спустя несколько суток присоединяется радикулит, а затем миелопатия на фоне лихорадки, лейкоцитоза и увеличение СОЭ. При хроническом течении заболевания общие симптомы могут отсутствовать. В любых вариантах важнейшее значение имеет ранняя диагностика (до сдавления спинного мозга). Чаще всего заболевание вызывают *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные кишечные палочки и аэробные стрептококки. Анаэробные бактерии редко вызывают спинальные эпидуральные абсцессы. Проведение МРТ позволяет точно определить локализацию эпидурального абсцесса. В диагностике эпидурального абсцесса применяют миелографию в сочетании с КТ, что также позволяет выявить очаг остеомиелита. Во время проведения такого исследования берутся пробы СМЖ для анализа. Анализ СМЖ позволяет диагностировать сопутствующий бактериальный менингит и выделить возбудителя. Как и при других инфекциях ЦНС, для выбора антибактериального лекарственного средства проводится посев СМЖ, крови, мочи, а также материала

из всех явных очагов инфекции. Наиболее вероятной причиной эпидурального абсцесса является остеомиелит позвоночника.

Особое значение среди бактериальных поражений ЦНС занимают возбудители инфекции, способствующие развитию серозного менингита (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*, несколько видов *Brucella*).

При болезни Лайма спустя несколько недель или месяцев после появления кольцевидной эритемы возникает менингоградикулит с волнообразным течением. У пациентов проявляется головная боль, ригидность затылочных мышц, поражение черепных нервов или спинномозговых корешков. В США наиболее частое очаговое проявление - поражение лицевого нерва, причем часто двустороннее. В Европе более распространена полирадикулопатия с вовлечением спинномозговых корешков. Уже в третьей стадии заболевания (спустя несколько месяцев или лет после инфицирования) у пациентов появляются эпилептические припадки, развивается энцефалопатия, деменция, атаксия и демиелинизирующий синдром, сходный с рассеянным склерозом. При этом неврологическая симптоматика во 2-й и в 3-й стадиях обычно сопровождается лимфоцитозом и увеличением содержания белка в СМЖ. При активном процессе в ЦНС в сыворотке пациентов, как правило, выявляется высокий титр IgG-антител к *Borrelia burgdorferi*. Однако, необходимо отметить, что в 3-й стадии заболевания тесты на антитела к *Borrelia burgdorferi* могут быть отрицательными.

При бруцеллезе течение заболевания крайне разнообразно. В типичном случае вслед за острой стадией после временной ремиссии следует хроническая стадия. В то же время возможно развитие и иных форм, в частности - первично-хронической. Острая стадия нередко протекает как острая респираторно-вирусная инфекция и проходит самостоятельно. В тоже время у ряда пациентов может развиваться острый лимфоцитарный менингит. В хронической стадии заболевания может развиться радикулит, менингоэнцефалит, менингомиелит или энцефаломиелит. При этом в СМЖ выявляются: лимфоцитоз и увеличение концентрации белка, низкий или нормальный уровень глюкозы. Бруцеллы нередко высевают из крови или СМЖ, однако диагностика основана главным образом на серологических исследованиях. У пациентов с бруцеллезом при активном процессе титр агглютининов в сыворотке крови обычно превышает 1:160. О вовлечении в процесс нервной системы свидетельствует положительная реакция агглютинации в СМЖ.

При лептоспирозе (возбудитель *Leptospira interrogans*) неврологические изменения наблюдаются редко, как правило, во время иммунной фазы, начинающейся на 2-й неделе заболевания, проявляющиеся острым асептическим менингитом, миелитом, энцефалитом и поражением черепных нервов. Нужно отметить, что спустя нескольких недель или месяцев, обычно происходит спонтанное выздоровление пациентов. Только в исключительных случаях поражение ЦНС заканчивается смертью. С целью дифференциальной диагностики применяют исследование СМЖ в первые 10 суток заболевания (выделение возбудителя). В тоже время в большинстве случаев диагностика основывается на характерной клинической картине и серологических исследо-

ваниях (выявлении либо титра реакции агглютинации с сывороткой выше 1:200, либо 4-кратного увеличения этого титра между несколькими последовательно взятыми пробами).

Из числа известных вирусов чаще всего менингит вызывают энтеровирусы. Значительно реже менингит вызывают вирусы лимфоцитарного хориоменингита, герпесвирусы и вирусы, передаваемые членистоногими. В ряде случаев ВИЧ может вызывать как острый, так и хронический асептический менингит, однако значительно чаще диагностируются бессимптомные изменения в спинно-мозговой жидкости. Аналогичные изменения (асептический менингит) может наблюдаться при лептоспирозе, при микоплазменной инфекции.

Энцефалит чаще всего вызывают: вирус простого герпеса 1 (HSV-1), арбовирусы и вирус эпидемического паротита. Энтеровирусы, вирус varicella-zoster, вирус Эпштейна-Барр, а также микоплазмы значительно реже вызывают энцефалит. Крайне редко диагностируется энцефалит, вызванный вирусом бешенства. При этом прогноз заболевания зависит от возбудителя заболевания (таблица 71).

Поражение ЦНС, вызванное энтеровирусами протекает как острое лихорадочное заболевание с поражением спинальных мотонейронов. Благодаря программы иммунизации полиомиелит в настоящее время регистрируется редко. Имеют место спорадические случаи, обусловленные либо повторным инфицированием неиммунизированных лиц, либо, реже, инфекцией другими энтеровирусами.

У ряда детей диагностируется подострый склерозирующий панэнцефалит, являющийся результатом кори, гораздо реже - краснухи. У таких пациентов первыми симптомами заболевания являются изменения личности и снижение интеллекта, в последующем развиваются миоклонические припадки, атаксия и снижение зрения. Крайне редко регистрируются спонтанные ремиссии, но, как правило, с тяжелыми необратимыми повреждениями мозга. Чаще всего заболевание прогрессирует, и в течение нескольких месяцев или лет наступает смерть. У таких пациентов в СМЖ наблюдается небольшой лимфоцитоз, однако более важным диагностическим критерием является резкое повышение содержания гамма-глобулинов и увеличение титра противокоревых антител.

Особое место занимают медленные вирусные инфекции и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. В частности Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (распространенная по всему миру) проявляется подострой деменцией, обычно начинающейся в среднем возрасте и неуклонно прогрессирующей вплоть до комы и смерти. У таких пациентов развивается атаксия и миоклония. При этом нет изменений в СМЖ, а при проведении ЭЭГ диагностируются типичные периодические остроконечные комплексы.

В свою очередь прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (заболевание вызывается паповавирусами JC или реже SV-40) начинается с очаговых расстройств и в течение нескольких месяцев приводит к тотальному повреждению мозга и смерти. Развивается демиелинизация белого ве-

щества мозга (лейкоэнцефалопатия). Воспалительная реакция и отек мозга отсутствуют.

Таблица 71. Прогноз заболевания при развитии энцефалита

Возбудитель	Прогноз заболевания
Вирус простого герпеса	Летальность составляет 10-40%. Высокая частота тяжелых остаточных дефектов. Характеризуется деструкцией нижних отделов лобных долей и передних отделов височных долей. Последствия: деменция, нарушения личности, снижение памяти, афазия. Выделить вирус из СМЖ обычно не удастся. При КТ или МРТ очаги воспаления и отека в лобных и височных долях, на ЭЭГ - периодическая островолновая активность в височной доле на фоне локального или диффузного замедления ритма. Достоверный диагноз возможен лишь при биопсии мозга. Успех лечения зависит от ранней диагностики. При энцефалите у новорожденных прогноз неблагоприятный. Вирус простого герпеса 2 (HSV-2) вызывает генерализованный энцефалит с молниеносным течением и быстрым летальным исходом. В отличие от HSV-1 вирус HSV-2 часто обнаруживается в СМЖ.
Вирус varicella-zoster	При поражении VII черепного нерва появляется односторонний парез мимических мышц, а везикулы локализуются в наружном слуховом проходе и на барабанной перепонке (синдром Ханта). Опоясывающий лишай может указывать на иммунодефицит, в особенности вызванный ВИЧ-инфекцией, лимфогранулематозом или неходжкинской лимфомой.
Арбовирусные энцефалиты	Восточный лошадиный энцефалит протекает наиболее тяжело. Летальность - 70-90%. Часто развиваются тяжелые остаточные дефекты. Летальность при западном лошадином энцефалите и энцефалите Сент-Луис - 2-20%. В большинстве случаев течение благоприятное, за исключением детей младшего возраста и пожилых. Течение калифорнийского энцефалита и венесуэльского лошадиного энцефалита благоприятное. Летальный исход и осложнения редки.
Энцефалиты, вызываемые вирусами эпидемического паротита и лимфocитарного хориоменингита	Протекают, за исключением единичных случаев, легко.

Несмотря на то, что вирус JC широко распространен, а антитела к нему обнаруживаются у большинства людей, заболевание развивается только у пациентов с недостаточностью клеточного иммунитета. Чаще всего заболевание регистрируется у пациентов со СПИДом, однако прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия диагностируется после трансплантации органов и у пациентов с лимфомами. Спонтанная ремиссия происходит редко. Эффективная терапия не разработана.

В последние годы большое практическое значение приобретают грибковые поражения ЦНС. Необходимо подчеркнуть, что подобные поражения чаще всего проявляются в виде хронического менингита. При этом при паренхиматозном поражении симптомы заболевания могут напоминать бактериальный абсцесс мозга. Грибковые инфекции ЦНС чаще диагностируются у пациентов с нарушением иммунитета (злокачественные опухоли, лимфомы, иммуносупрессивная терапия, ВИЧ). В тоже время они могут встречаться и у пациентов с сохранной иммунной системой. Подавляющее большинство грибковых менингитов обусловлены *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* и *Candida albicans*. *Aspergillus* spp., *Histoplasma capsulatum* и *Blastomyces* spp. значительно реже поражают ЦНС. *Rhizopus* spp. вызывают характерный риноцеребральный синдром, в ряде случаев сопровождающийся менингитом. *Nocardia* spp. и *Actinomyces* spp., не являясь истинными грибами, но могут вызывать поражение ЦНС, клинически сходное с грибковыми инфекциями. Все эти возбудители имеют свои особенности.

При паренхиматозных грибковых инфекциях ЦНС развиваются абсцессы или гранулемы мозга (как изолированные, так и в сочетании с менингитом). Наиболее характерно паренхиматозное поражение мозга для инфекции вызванной *Aspergillus* spp., однако может быть обусловлено и любыми другими грибами, вызывающими инфекции ЦНС (*Cryptococcus* spp., *Candida* spp. и *Mucor* spp.). При этом прогноз значительно хуже при изолированном менингите. Диагностику заболевания и хирургическое лечение проводят так же, как и при бактериальных абсцессах мозга. В случаях, когда возбудитель известен или весьма вероятен, то за 48 часов до операции назначают противогрибковые лекарственные средства в максимальных переносимых дозах. Однако, если очаги множественные или они локализируются в недоступных для хирургического вмешательства отделах мозга, то проводят только медикаментозное лечение с применением амфотерицина В, постепенно наращивая его дозу до максимальной. Паренхиматозные поражения, обусловленные *Cryptococcus neoformans*, достаточно часто хорошо поддаются консервативному лечению, которое проводят под контролем КТ (как и при очаговых бактериальных церебритах,

Поражения ЦНС, вызванные *Actinomyces* spp. и *Nocardia* spp. (кислотоустойчивые микроорганизмы, занимающие промежуточное положение между бактериями и грибами) проявляются абсцессами головного мозга. Кроме того возможны абсцессы спинного мозга и менингит. В редких случаях развивается остеомиелит костей черепа, осложненный внутричерепным эпидуральным абсцессом. В отличие от грибов, эти микроорганизмы чувствительны к антибактериальным лекарственным средствам. Применяют бензилпенициллин (24 млн МЕ/сут взрослым и 200 000 МЕ/кг/сут детям, дозу разделяют, вводят каждые 2 ч) в течение не менее 8 недель. Одиночные абсцессы удаляют.



## 9.2. Синдромы поражения ЦНС: менингит, энцефалит, миелит

Клиническая картина нейроинфекций весьма вариабельна и не может быть ограничена одним преобладающим синдромом. Чаще всего выделяют четыре ведущих неврологических синдрома: менингеальный, менингоэнцефалитический, судорожный и паралитический.

Менингиты, менингоэнцефалиты, несмотря на полиэтиологичность, относятся к одной нозологической форме и характеризуются сходным симптомокомплексом клинических проявлений. В клинической картине менингитов выделяют несколько синдромов: синдром общей инфекционной интоксикации, менингеальный и общемозговой.

Заболевание обычно начинается остро, с внезапного подъема температуры тела до 38-40°C. При этом может отмечаться ригидность гипертермии к введению литических смесей.

Общемозговые симптомы включают головную боль, рвоту, спутанность или угнетение сознания, судороги, головокружение, общую гиперестезию (тактильную, акустическую, оптическую), психомоторное возбуждение, психические расстройства. Наиболее постоянным симптомом при сохраненном сознании является головная боль, жалобы на которую предъявляют более 90% пациентов. Головная боль носит, как правило, интенсивный характер, локализуется чаще в лобной и височной областях, жалобы на генерализованную головную боль предъявляют примерно 10% пациентов. Типичным симптомом также является и повторная рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения. Рвота чаще повторяется не более 2-3 раз в сутки, многократная рвота наблюдается лишь у 10-20% пациентов. У пациентов раннего возраста одновременно могут быть и диспептические расстройства, что может приводить к ошибкам в диагнозе.

Одним из ранних симптомов являются также судороги (единичные судорожные подергивания, генерализованные, повторные либо в виде эпилептического статуса), которые регистрируются в 5-21% случаев в зависимости от этиологии. Гиперестезия различного рода отмечается у 13-37% пациентов.

Для менингитов различной этиологии характерен и собственно менингеальный синдром. Однако необходимо отметить, что в начале заболевания менингеальные симптомы могут быть выявлены только у 60-65% пациентов, в остальных случаях они появились позже, на вторые-третьи сутки, значительно затрудняя своевременную диагностику. Из менингеальных симптомов наиболее часто регистрируются ригидность мышц затылка (95% случаев) и симптом Кернига (около 70% случаев), «менингеальная поза» наблюдается у 10-15% пациентов и встречается чаще у маленьких детей при выраженном воспалительном процессе в ликворе. Выраженность менингеальных симптомов может быть различной.

Очаговая неврологическая симптоматика при менингите свидетельствует о вовлечении в процесс вещества головного мозга, исходящих из него корешков черепных нервов, что свидетельствует о развитии менингоэнцефалита. Очаговая симптоматика развивается в 20-40% случаях. При этом

наиболее часто при менингитах встречаются параличи и парезы различной локализации, нистагм, асимметрия сухожильных рефлексов, атаксические расстройства и патологические стопные знаки. Симптомы поражения ЧМН развивается у 20-25% пациентов, причем на первый план по частоте встречаемости выходят поражения VII (n. facialis) и III (n. oculomotorius) пар ЧМН, реже встречается поражение XII (n. hypoglossus) и IV (n. trochlearis) пар ЧМН.

Клинические проявления бактериального менингита напрямую зависят от возраста пациента. У маленьких детей бактериальный менингит часто протекает атипично. Так у детей грудного возраста начало болезни характеризуется развитием общего беспокойства, менингеального крика, тремора рук, подбородка, тоникоклонических судорог, наличием срыгивания, кожной гиперестезии; при осмотре достаточно часто можно выявить запрокидывание головы, выбухание и напряжение большого родничка. У пожилых пациентов и при наличии иммунодефицитного состояния менингит чаще развивается подостро и проявляется неинтенсивной головной болью, нарастающим нарушением сознания, эпилептическими припадками, при этом менингеальные симптомы и лихорадка могут отсутствовать.

В настоящее время менингиты классифицируются по нескольким критериям:

1. ***По характеру воспалительного процесса:***
  - серозные (ликвор прозрачный, плеоцитоз носит лимфоцитарный характер;
  - гнойные (ликвор мутный, плеоцитоз носит нейтрофильный характер).
2. ***По происхождению:***
  - первичные (в анамнезе отсутствует общая инфекция или инфекционное заболевание какого-либо другой локализации);
  - вторичные (как осложнение инфекционного заболевания другой локализации – пневмонии, отита, синусита, туберкулеза и т.п.):
    - метастатические;
    - травматические;
    - контактные.
3. ***По темпу течения заболевания:***
  - молниеносные (фульминантные);
  - острые (до 4 нед.);
  - подострые (до 3 мес.);
  - хронические (более 3 мес.);
  - рецидивирующие.
4. ***По тяжести течения:***
  - лёгкое;
  - средне-тяжёлое;
  - тяжёлое;
  - крайне тяжелое.

#### 5. ***По наличию осложнений:***

- осложнённый:
  - острые осложнения:
    - неврологические (отек, дислокация и вклинение головного мозга, венитрикулит, эпендиматит, церебральный инфаркт, субдуральный выпот, синдром неадекватной экскреции АДГ и др.);
    - общеперфекционные (ИТШ, ДВС-синдром, геморрагический синдром, стресс-поражения ЖКТ, перикардит, артрит и др.);
  - поздние (годроцефалия, эпилептические припадки, атаксия, глухота, атрофия зрительного нерва, церебральная слепота, гипоталамическая дисфункция, неврологический дефицит, психический дефицит и др.);
- неосложнённый.

#### 6. ***По этиологии:***

- бактериальные гнойные (пневмококковый, стрептококковый, менингококковый, гемофильный, стафилококковый, клебсиеллезный, синегнойный, эшерихиозный, сальмонеллезный, листериозный и др.);
- бактериальные серозные (туберкулезный, боррелиозный, сифилитический, бруцеллезный, лептоспирозный, ацинетобактерный, цитробактерный, микоплазменный и др.);
- вирусные (эпштейн-барный, паратидный, коревой, краснушный, герпетический, острый лимфоцитарный хориоменингит и др.);
- грибковые (кандидозный, криптококковый, аспергиллезный, бластомикозный, торулёзный и др.);
- протозойные (амебный, токсоплазменный и др.);
- гельминтозный (нейроцистицеркоз, трихинеллез, эхинококкоз и др.);
- смешанные.

#### 7. ***По пути заражения:***

- внебольничный;
- нозокомиальный (этиология зависит от флоры отделений реанимации и интенсивной терапии).

Решающее значение в диагностике менингита имеет исследование СМЖ (таблица 72). Определяющим фактором, позволяющим дифференцировать менингиты, менингоэнцефалиты от других поражений ЦНС, является наличие клеточно-белковой диссоциации (явное превалирование цитоза над белком), которая говорит о преобладании воспалительных процессов над деструктивными. Противоположная ситуация – белково-клеточная диссоциация – характерна для опухолей ЦНС, абсцессов головного мозга и др. патологий, характеризующейся преобладанием деструктивных процессов над воспалительными.

Противопоказаниями к люмбальной пункции (ЛП) являются генерализованные судороги, декомпенсированный шок, дислокационный синдром.

При подозрении на наличие объемного процесса в ЦНС ЛП должна предшествовать МРТ головного мозга.

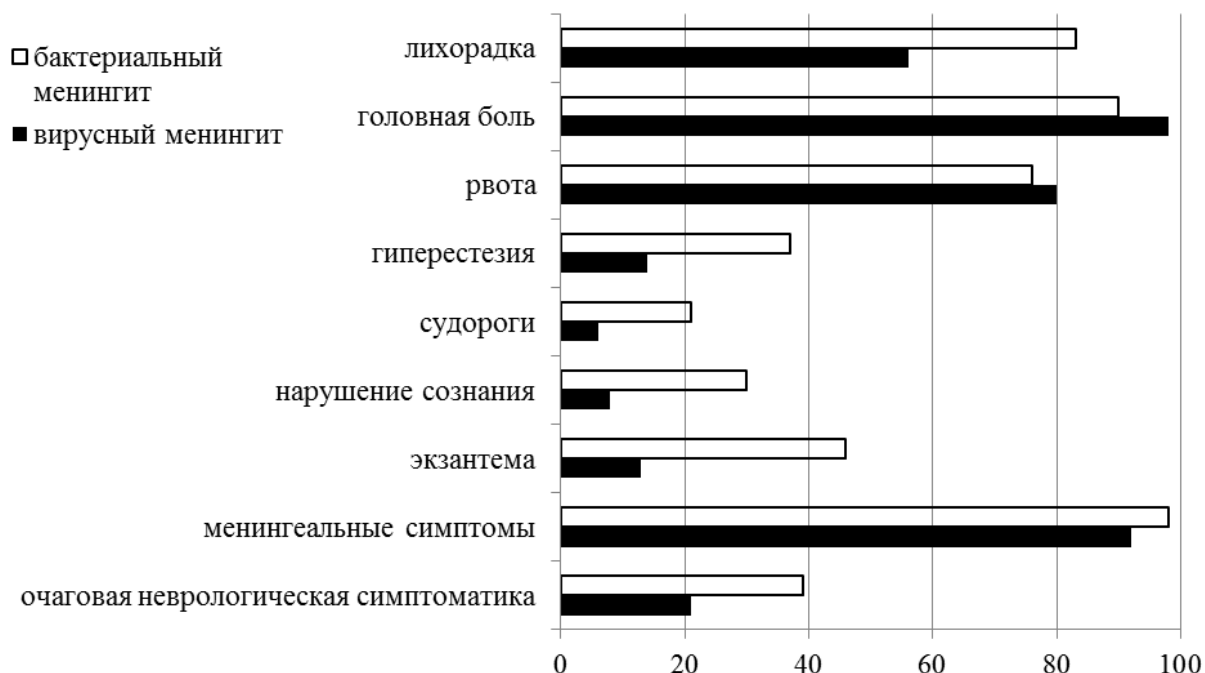


Рисунок 4. Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов с бактериальным и вирусным менингитом в разгаре заболевания

Однако, необходимо отметить, что ликворологические изменения при менингитах различной этиологии в настоящее время часто не соответствуют классически описываемым, в связи с чем ВОЗ для стран с низким уровнем социально-экономического развития предложила такое понятие, как «возможный бактериальный менингит», для определения которого установила следующие критерии:

- мутная СМЖ;
- цитоз СМЖ более 100 клеток/мкл;
- цитоз СМЖ от 10 до 100 клеток/мкл + либо повышение белка СМЖ (более 1,0 г/л), либо снижение глюкозы СМЖ (менее 40% глюкозы крови).

Наличие хотя бы одного из вышеперечисленных признаков позволяет отнести менингит к возможно бактериальному и назначить эмпирическую антибактериальную терапию.

Однако при применении перечисленных критериев в группу «возможно бактериального менингита» попадает достаточно большое количество пациентов с установленной вирусной этиологией заболевания.

В связи с этим многие исследователи модифицировали критерии ВОЗ и к случаю бактериального менингита стали относить пациентов с:

- цитозом СМЖ более 100 клеток/мкл при нейтрофилезе более 80%;
- цитозом более 10 клеток/мкл при белке более 1,0 г/л и/или глюкозой менее 40% глюкозы крови.

Имеют место критерии «вероятного случая гнойного бактериального менингита»: если одновременно наблюдаются два признака – количество лейкоцитов в СМЖ больше 100 на 1 мкл и количество нейтрофилов среди лейкоцитов в СМЖ больше 60%, то СМЖ считается гнойной.

Таблица 72. Ликворологическая диагностика менингитов различной этиологии

Показатель	Норма	Менингизм	Менингит		
			серозный		гнойный
			вирусный	бактериальный	
Давление, мм водн. ст.	130-180	повышено	повышено	повышено	повышено
Цвет, прозрачность	б/цветн., прозрачный	б/цветн., прозрачный	б/цветн., прозрачный	б/цветн., прозрачный, либо ксантохромный, опалесцирующий	беловатый, зеленоватый, мутный
Цитоз, кл/мкл	менее 10*	менее 10	менее 1000	менее 1000	более 1000
Клеточный состав	лимфоцитарный	лимфоцитарный	лимфоцитарный	Лимфоцитарный	Нейтрофильный
Белок, г/л	0,22-0,33	0,16-0,33	0,33-0,66	более 1,0	более 1,0
Глюкоза, ммоль/л	½ глюкозы крови	норма	норма	снижена	снижена
Хлориды, ммоль/л	120-130	норма	норма / небольшое снижение	снижены	снижены

\* - у детей до 9 мес. цитоз считается нормальным при количестве клеток менее 30 в 1 мкл, у детей до года – менее 15 кл/мкл, от года до двух – менее 14 кл/мкл, у детей 2-5 лет – менее 12 кл/мкл.

Если одновременно цитоз меньше 100 кл/мкл и количество нейтрофилов меньше 60%, то СМЖ считается негнойной. Если наблюдается только один из этих признаков, то дополнительно принимается во внимание концентрация белка в СМЖ, если она выше 0,6 г/л, то СМЖ считается гнойной. При этом А.Е. Платонов утверждает, что при отсутствии эпидемической вспышки вирусных менингитов число диагностических ошибок упомянутого алгоритма не превышает 5%.

Наряду с вышесказанным, имеются и другие методики дифференциальной диагностики бактериального и вирусного процесса в ЦНС, основанные на определении С-реактивного белка (более 90 мкг/л), прокальцитонина (более 0,5 нг/мл), D-лактата (выше 0,06 ммоль/л) в ликворе.

Наряду с определением характера воспалительных изменений в СМЖ важное значение имеет и установление этиологии заболевания, особенно в

свете роста антибиотикорезистентности отдельных возбудителей к ряду антибактериальных лекарственных средств. Для установления этиологии заболевания используют бактериоскопический метод, бактериологический посев, серологические и молекулярно-генетические методы.

По обобщенным данным этиологию заболевания удастся установить в 39,4-82,2% случаев.

Бактериоскопические методы диагностики носят ориентировочный характер и дают положительные ответы в 30-65,7% всех этиологически расшифрованных случаев. Бактериологические методы по данным различных авторов информативны в 13-68,6% случаев бактериального менингита, однако для их выполнения требуется длительное время. При этом возможности культурального метода объективно могут быть ограничены высокой антибактериальной активностью ликвора, поступающего в бактериологическую лабораторию на исследование, ранним использованием антибактериальных лекарственных средств, до выполнения люмбальной пункции. Наиболее быстрым методом определения этиологии менингитов может быть реакция латекс-агглютинации которая информативна в 23-61% случаев. Однако золотым стандартом на сегодняшний день является метод ПЦР, этиологическая расшифровка при использовании которого, достигается у 73,3-89% пациентов с бактериальными менингитами. Серологические пробы имеют ограниченное применение, так как являются ретроспективными.

При заболеваниях с преимущественным развитием судорожного или паралитического синдромов антибактериальные лекарственные средства не являются определяющими в комплексе терапевтических мер. Это, в частности, относится к столбняку и ботулизму, где важное значение имеет применение антитоксической направленности препаратов (сывороток и иммуноглобулинов).

Напротив, при бактериальных инфекциях с развитием менингита или менингоэнцефалита ранняя и адекватная антибактериальная терапия занимает одно из ведущих мест в лечении больных. Эффективность использования антибиотиков при такой патологии связана с двумя моментами: чувствительностью возбудителя к назначенному антибактериальному препарату и способностью последнего преодолевать гематоэнцефалический барьер. Из бактериальных поражений центральной нервной системы клинически с определенной степенью достоверности можно диагностировать чаще всего только менингококковую инфекцию. В других случаях идентифицировать бактериального возбудителя, вызвавшего поражение, удастся лишь через 3-4 дня после забора материала для исследования. Поэтому начальная антибактериальная терапия при бактериальном поражении центральной нервной системы практически всегда бывает эмпирической. В связи с этим степень проникновения антибиотиков через гематоэнцефалический барьер имеет весьма существенное значение. В таблице 68 представлена степень проникновения в спинномозговую жидкость антибиотиков, наиболее часто используемых в лечении больных бактериальными нейроинфекциями.

На основании данных по способности проникать через гематоэнцефалический барьер все антибактериальные препараты можно разделить на три группы (таблица 73).

Учитывая выше изложенные данные, необходимо в каждом конкретном случае составить комбинацию препаратов для лечения пациентов. Мы приводим сведения о целесообразности назначения того или иного антибактериального средства при выделенном возбудителе и фармакокинетики препаратов (таблица 74).

При лечении пациентов с нейроинфекциями бактериального происхождения, чаще всего этиотропная терапия проводится эмпирически, в особенности на начальных стадиях болезни. В большинстве случаев препаратами выбора являются бета-лактамы антибиотиков, являющиеся самой большой группой. С учетом фармакокинетических параметров, спектра активности чаще других препаратов данной группы при лечении гнойных менингитов и менингоэнцефалитов используются пенициллины и цефалоспорины (таблицы 75, 76).

Большое значение при выборе рациональной эмпирической антибактериальной терапии имеет определение бета-лактамазной активности ликвора, которая носит интегральный характер и обусловлена, с одной стороны, присутствующими в ликворе  $\beta$ -лактамазами, продуцируемыми бактериальными патогенами, с другой - локальными альбумином и иммуноглобулинами.

Таблица 73. Проникновение различных антибиотиков в ликвор

Антибиотик	Концентрация в спинномозговой жидкости (в % от сывороточной) без воспаления мозговых оболочек	Концентрация в спинномозговой жидкости (в % от сывороточной) при воспалении мозговых оболочек
Пенициллин	< 1-10	3-10 (до 30)
Оксациллин	0	0
Ампициллин	1-5	5-10 (до 35)
Амоксициллин	1	до 90
Карбенициллин	5-10	10-20
Пиперациллин	11-22	22-30
Пиперациллин/тазобактам	< 2,8	< 2,8
Цефазолин	10	15-20
Цефуросим	0-5	6-25 (2-29 мкг/мл)
Цефотаксим	1-5	6-25 (100 МПК)
Цефтриаксон	4-9	4-9 (100 МПК)
Цефтазидим	< 1	20-40 (до 1000 МПК)
Имипенем	Очень высокая частота развития судорог при менингитах	
Меропенем	нет данных	2-52
Азтреонам	1	8-40

При низком уровне  $\beta$ -лактамазной активности ликвора (менее 20%) возможно назначение любых антибактериальных препаратов с учетом

наиболее вероятного этиологического агента. При среднем уровне  $\beta$ -лактамазной активности ликвора (20-40%) из бета-лактамов возможно назначение лишь карбапенемов, монобактамов, цефалоспоринов 4-го поколения, либо бета-лактамы, комбинированные с клавулановой кислотой. При высокой  $\beta$ -лактамазной активности ликвора (выше 40%) назначение бета-лактамных антибиотиков вообще является нерациональным и предпочтение следует отдавать препаратам из других групп.

Длительность антимикробной терапии при бактериальных менингитах точно не определена, минимальная ее продолжительность зависит от этиологии, тяжести заболевания и составляет не менее 10 дней, включая 7 суток после нормализации температуры (таблица 77).

Таблица 74. Степень проникновения препаратов в спинномозговую жидкость

<b>Высокая</b>	<b>Хорошая при менингите</b>	<b>Низкая / не проникают</b>
Изониазид	Азтреонам	Амфотерицин В
Ко-тримоксазол	Амикацин	Гентамицин
Метронидазол	Ампициллин	Кетоконазол
Протионамид	Ванкомицин	Клиндамицин
Рифампицин	Доксициклин	Линкомицин
Сульфаниламиды	Имипенем	Ломефлоксацин
Флуконазол	Канамицин	Норфлоксацин
Флуцитозин	Клавулановая кислота	Макролиды
Фоскарнет	Мезлоциллин	Нетилмицин
Фосфомицин	Меропенем	Нитраконазол
Хлорамфеникол	Метициллин	Норфлоксацин
Циклосерин	Миконазол	Стрептомицин
Этамбутол	Оксациллин	Тазобактам
Этионамид	Офлоксацин	Тобрамицин
	Пенициллин G	Фузидиевая кислота
	Пефлоксацин	Цефазолин
	Пиперациллин	Цефазедон
	Тетрациклин	Цефалотин
	Цефепим	Цефотиам
	Цефотаксим	
	Цефтазидим	
	Цефтриаксон	
	Цефуроксим	
	Ципрофлоксацин	

Необходимо отметить, что критерием отмены антибактериальной терапии является результат исследования спинномозговой жидкости, при котором обнаруживается не более 100 клеток в 1 мкл при преимущественно лимфоцитарном плеоцитозе (75-100% лимфоцитов) и условии ее стерильности.

Среди инфекционных поражений нервной системы особое значение имеют миелиты – воспаление спинного мозга (поражается белое и серое вещество). Необходимо отметить, что воспаление спинного мозга может быть обусловлено не только за счет инфекционных возбудителей, но и в результате токсического воздействия или травм позвоночника. Миелиты инфекцион-



ного генеза подразделяются на первичные: вирусные (вирусы бешенства, полиомиелита, Herpes zoster), бактериальные (сифилитические или туберкулезные) и вторичные (аллергические факторы, гематогенный занос инфекции в спинной мозг).

Таблица 75. Рекомендуемая терапия при менингитах с известным возбудителем

Микроорганизмы	Рекомендуемая терапия
1	2
Менингококки	Пенициллин G, ампициллин, цефотаксим/цефтриаксон, хлорамфеникол
Пневмококки	Цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол
Haemophilus influenzae	Цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол
Стрептококки группы В	Пенициллин G + гентамицин, цефотаксим
Listeria monocytogenes	Ампициллин + амикацин, мезлоциллин + амикацин или нетилмицин.
Enterobacteriaceae	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим
Pseudomonas aeruginosa	Азлоциллин/пиперациллин + тобрамицин, цефтазидим + тобрамицин
Staphylococcus aureus	Флуклосациллин + пенициллин G, ванкомицин + рифампицин, фосфомицин

Окончание таблицы 19.

1	2
Borrelia burgdorferi	Цефтриаксон, цефотаксим, доксициклин, пенициллин G
Mycobacteria	Изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол + пиразинамид
Cryptococcus neoformans	Амфотерицин В + флуконазол + флуцитозин
Toxoplasma gondii	Пириметамин + сульфадiazин

Таблица 76. Выбор этиотропной терапии в зависимости от возраста пациента.

Возраст	Препараты выбора	Альтернативные препараты
дети до 3 мес.	цефтриаксон (цефотаксим) + ампициллин	меропенем, ко-тримоксазол, амикацин, гентамицин, ванкомицин, рифампицин
от 3 мес. до 2 лет	цефотаксим, цефтриаксон	меропенем, цефепим, хлорамфеникол, амикацин, ванкомицин
2-5 лет	цефотаксим, цефтриаксон	меропенем, цефепим, хлорамфеникол, амикацин, ванкомицин
5-45 лет	цефотаксим, цефтриаксон	меропенем, цефепим, хлорамфеникол, амикацин, ванкомицин
старше 45 лет	цефтриаксон (цефотаксим) + ампициллин	меропенем, ко-тримоксазол, амикацин, ванкомицин, рифампицин

Миелиты могут развиваться остро или подостро на фоне общеинтоксикационного синдрома (лихорадка до до 38-39°C, озноб, недомогание). При

этом неврологическая симптоматика миелита начинается с умеренных болей и парестезий в нижних конечностях, спине и груди, носящих корешковый характер. Через 2-3 дня появляются, сравнительно быстро нарастают и достигают максимума двигательные, чувствительные и тазовые расстройства, характер которых обусловлен уровнем патологического процесса.

Таблица 77. Рекомендуемая минимальная продолжительность антибактериальной терапии при установленной этиологии заболевания

Возбудитель	Длительность, дни
N. meningitis	10
H. influenzae	10-14
S. pneumoniae	10-14
Стрептококки группы В	14-21
L. monocytogenes	21
Enterobacteriaceae	21

В случаях миелита поясничной части спинного мозга у пациентов диагностируется периферический парапарез или параплегия нижних конечностей с атрофиями, реакцией перерождения, отсутствием глубоких рефлексов, тазовые расстройства в виде истинного недержания мочи и кала. Восполительное поражение грудной части спинного мозга приводит к спастическому параличу ног с гиперрефлексии, клonusам, патологическим рефлексам, выпадению брюшных рефлексов, тазовым нарушениям в виде задержки мочи и кала, переходящей в недержание. Если развивается поперечный миелит вне зависимости от локализации, то у пациентов в течение некоторого времени диагностируется низкий мышечный тонус из-за диашиза. Поражение спинного мозга на уровне шейного утолщения приводит к верхней вялой и нижней спастической параплегии. У пациентов с миелитом верхнешейной части спинного мозга развивается спастическая тетраплегия, поражение диафрагмального нерва с расстройством дыхания, в ряде случаев бульбарные нарушения. Необходимо отметить, что нарушения чувствительности в виде гипестезии или анестезии носят проводниковый характер, как правило, с верхней границей, соответствующей уровню пораженного сегмента. У пациентов с миелитом сравнительно быстро, иногда в течение первых суток, развиваются пролежни на крестце, в области больших вертелов, бедренных костей, стоп.

В лечении пациентов с миелитом связанным с бактериальными возбудителями применяют антибактериальные лекарственные средства в высоких дозах. Как правило, используют глюкокортикостероидные гормоны, иммуноглобулины. Особое внимание уделяют предупреждению развития у пациентов пролежней и восходящей урогенитальной инфекции. В периоде реконвалесценции проводят восстановительным мероприятиям (массаж, пассивная и активная ЛФК, иглотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение).

### 9.3. Менингококковая инфекция. Острая надпочечниковая недостаточность

Менингококковая инфекция – инфекционное заболевание, имеющее различные клинические проявления, от здорового носительства менингококка и назофарингита до развития генерализованных форм, сопровождающихся геморрагической сыпью, гнойным менингитом (менингоэнцефалитом).

Возбудитель менингококковой инфекции - *Neisseria meningitidis* - грамотрицательные диплококки, располагающиеся в мазках ликвора и крови попарно внутриклеточно, реже внеклеточно. По антигенным свойствам менингококки разделяются на 12 серогрупп, наиболее эпидемиологически значимыми из которых являются А, В, С, Х, Y, Z, 135W.

Менингококк не устойчив во внешней среде, в течение нескольких минут погибает при температуре выше 50<sup>0</sup>С и нескольких часов - при температуре ниже 10<sup>0</sup>С, а также под действием прямых солнечных лучей. Высокая чувствительность к дезинфектантам и ультрафиолетовому облучению не требует проведения специфических дезинфекционных мероприятий.

Менингококковая инфекция распространена во всех регионах земного шара. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется более 300 000 случаев менингококковой инфекции, 30 000 заканчиваются летально. Подъемы заболеваемости менингококковой инфекцией регистрируются каждые 8-30 лет. Эпидемии менингококковой инфекции обусловлены А и С серогруппами менингококка, эндемические подъемы – В, Y, 135W серогруппами.

Эпидемическая ситуация по менингококковой инфекции в мире носит четко выраженные территориальные особенности. Так, одной из главных и исторически сложившихся особенностей эпидемиологии менингококковой инфекции в глобальном масштабе является длительное (более 100 лет) существование устойчивого очага заболеваемости на огромной территории центральной Африки южнее Сахары (так называемый «менингитный пояс»), охватывающей более 10 стран центральной части африканского континента, где показатели заболеваемости достигают 1000 на 100 тыс. населения во время эпидемий, возникающих каждые 8–12 лет. 80–85% случаев данного заболевания, регистрируемых в указанном регионе обусловлены менингококками серогруппы А.

Заболеваемость менингококковой инфекцией вне африканского «менингитного пояса» значительно ниже. Средний показатель заболеваемости равен 1–3 на 100 тыс. населения, причем доминируют менингококки серогрупп В и С. Так, на американском континенте показатель заболеваемости инвазивной менингококковой инфекцией находится в пределах 0,08–1,6 на 100 тыс. населения в зависимости от страны. Заболевания в этих странах наиболее часто обусловлены менингококками серогрупп В (44–85%), С (26–59%), Y (22%). В европейских странах эпидемиологическая обстановка по менингококковой инфекции также не вызывает опасений, показатели заболеваемости в большинстве стран находятся в пределах 0,23–2,8 на 100 тыс.

населения, исключение составляют Мальта, Нидерланды, Исландия и Ирландия, показатели заболеваемости на территории которых превышает 3 на 100 тыс. населения (3,82, 3,98, 5,38 и 6,61 на 100 тыс. населения, соответственно). На данных территориях также доминируют менингококки серогруппы В (до 64%).

В Саудовской Аравии, странах Азии и Океании показатели заболеваемости менингококковой инфекцией в последние годы находятся на невысоком уровне — 0,06–2,6 на 100 тыс. населения. Исключение составляет Новая Зеландия (14,5 на 100 тыс. населения), где вплоть до настоящего времени продолжается начавшаяся в 1991 г. эпидемия менингококковой инфекции, обусловленная менингококками серогруппы В.

На территории Республики Беларусь заболеваемость ГФМИ в последние 10 лет находится на невысоком уровне, порядка 1,26–3,65 на 100 тыс. нас. Среди пациентов с менингококковой инфекцией как и во всех странах Европы преобладают менингококки серогруппы В (45–69%), вторыми по частоте являются менингококки серогрупп А (2,1–24,6% в зависимости от региона, года) и С (1,3–24,5%).

Сезонность зимне-весенняя, во время эпидемических подъемов заболевание регистрируется в течение всего года.

Менингококковая инфекция – строгий антропоноз. Источником инфекции является больной человек (в 1–30% случаев) или, чаще, бактерионоситель (70–80% случаев), что обусловлено широким распространением носительства, достигающим 4–10% населения. В эпидемиологический процесс менингококковой инфекции вовлечены все возрастные группы, но среди заболевших преобладают дети до 15 лет, которые составляют 55,9–69,4%, при этом доля детей до 4-х лет является наивысшей и составляет 36,1%.

Механизм передачи инфекции воздушно-капельный. Учитывая неустойчивость менингококка, передаче инфекции способствуют определенные условия внешней среды (тесный постоянный контакт в замкнутом помещении, высокая температура и влажность воздуха, повышенная концентрация углекислого газа и сероводорода), а также факторы, снижающие иммунный ответ макроорганизма (психические и физические перегрузки, переохлаждение, воздействие ионизирующей радиации, ОРВИ).

Патогенез менингококковой инфекции включает три основных этапа, имеющие соответствующие клинические проявления:

1. Колонизация слизистой носоглотки – здоровое носительство
2. Внедрение менингококка и воспалительный процесс в месте входных ворот - назофарингит
3. Внедрение возбудителя в сосудистое русло (менингококкемия) с повреждением сосудов – геморрагическая сыпь, ДВС - синдром, ИТШ
4. Проникновение менингококка в ЦНС – воспаление мозговых оболочек – отек головного мозга

В основе патогенеза генерализованной формы менингококковой инфекции лежит циркуляция менингококка и его эндотоксинов в сосудистом русле, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, нарушению гемоди-

намики, развитию инфекционно-токсического шока. Расстройства гемодинамики, в первую очередь, касаются микроциркуляции. К нарушению микроциркуляции приводит вызванный действием эндотоксина выброс биологически активных веществ, запускающих каскад воспалительных реакций. Активируется система фактора Хагемана - калликреин-кининовая, свертывающая, фибринолитическая, что приводит к генерализованному внутрисосудистому свертыванию (гиперкоагуляции). В мелких сосудах образуются множественные бактериальные тромбы, клинически проявляющиеся геморрагическим синдромом, появлением типичной геморрагической сыпи. Дальнейшее развитие ДВС - синдрома сопровождается утилизацией факторов свертывающей системы (гипокоагуляция), что приводит к обширным кровоизлияниям в кожу и внутренние органы. При гиперсенсibilизации и изменении реактивности макроорганизма геморрагический синдром с кровоизлияниями в надпочечники, почки, миокард, кожу может развиваться катастрофически быстро, нарушая функции жизненно-важных органов, что приводит к смерти больного в течение нескольких часов.

При проникновении менингококка через гематоэнцефалический барьер и дальнейшем размножении возбудителя в субарахноидальном пространстве развивается воспалительный процесс в мягких мозговых оболочках, сопровождающийся клиникой гнойного менингита, отека-набухания головного мозга. В ряде случаев возможно распространение воспалительного ответа на эпендиму желудочков, ткань мозга.

При возникновении вторичных гнойных очагов при менингококкемии развиваются редкие формы заболевания: эндокардит, артрит, иридоциклит, пневмония.

Инкубационный период может длиться от 2 до 10 дней (чаще 4-6 дней). Выделяют локализованные формы, когда возбудитель находится в месте входных ворот (менингококконосительство и острый назофарингит); генерализованные формы при проникновении менингококка в сосудистое русло и распространении инфекции по всему организму (менингококкемия, менингит, менингоэнцефалит), включая редкие формы (эндокардит, полиартрит, пневмония).

Носительство менингококка наблюдается у 4-5% населения, в зонах «менингитного пояса» до 10%. Носительство не сопровождается клиническими проявлениями и сохраняется в течение 2-3, реже 4-6 недель.

Острый назофарингит может быть как самостоятельным клиническим проявлением, так и в 40-50% случаев предшествует генерализованной форме, преимущественно гнойному менингиту. Среди манифестных форм заболевания на долю назофарингита приходится до 80%. Интоксикация выражена умеренно, температура не превышает 38,5°C и сохраняется 1-3 дня (реже 3-5 дней). Характерна заложенность носа без выделений из носовых ходов («сухой насморк»), першение в горле, боли при глотании. При осмотре обнаруживаются гиперемия, сухость, отечность задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных фолликулов.

Менингококкемия характеризуется внезапным началом и бурным развитием заболевания. Основными симптомами являются выраженные явления интоксикации и экзантема. Температура в начале заболевания может повышаться до 40°C с последующим ее снижением до субфебрильных цифр. При этом уровень повышения температуры не отражает тяжесть течения заболевания.

В течение 1-2 суток от момента начала заболевания появляется сыпь, которая в первые часы может быть розеолезной и иметь геморрагический компонент. Наиболее характерной при менингококковой инфекции является геморрагическая «звездчатая» сыпь неправильной формы, выступающая над поверхностью кожи, плотная, не исчезающая при надавливании. Размер сыпи колеблется от петехий до крупных кровоизлияний с некрозом в центре. Преимущественная локализация сыпи – ягодицы, паховые области, бедра, дистальные отделы верхних и нижних конечностей. Обратное развитие элементов сыпи может сопровождаться отторжением некрозов с рубцовыми изменениями, гангреной ногтевых фаланг стоп и кистей, ушных раковин.

Поражения ЦНС при менингококкемии отсутствуют, но возможны артриты, пневмонии, миокардиты, эндокардиты. В общем анализе крови определяется резко выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Быстрое количественное увеличение элементов сыпи и распространение ее на лицо, туловище свидетельствует о тяжелом течении заболевания с угрозой развития молниеносной формы. Для молниеносной формы менингококковой инфекции характерно бурное начало с прогрессированием симптомов инфекционно-токсического шока. При этом наблюдается быстрая смена гипертермии на гипотермию, наличие обширных геморрагий, кровоизлияний в склеры с появлением «кровавых слез», нарастание симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности, падение АД, резко выраженная тахикардия, резкая бледность кожных покровов, сменяющаяся мраморностью, появлением фиолетовых «трупных» пятен, рвота кофейной гущей, нарушение сознания, олигурия, переходящая в анурию. Без своевременно начатой терапии смерть наступает в течение 8-24 часов.

Крайне грозным осложнением менингококковой инфекции является острая надпочечниковая недостаточность, характеризующееся резким снижением продукции гормонов корой надпочечников и клинически проявляющееся адинамией, сосудистым коллапсом и постепенным затемнением сознания. При этом необходимо отметить, что помимо менингококковой инфекции, к подобному состоянию могут приводить и другие заболевания (при болезни Аддисона, синдроме Шмидта, у пациентов с двусторонней адреналэктомией, адреногенитальном синдроме, вторичной надпочечниковой недостаточности, при тромбозе или эмболии вен надпочечников на фоне менингококковой, пневмококковой, гемофильной или стрептококковой бактериемии, при поражении вирусом полиомиелита). Развитие острой надпочечниковой недостаточности для пациентов с хроническими заболеваниями надпочечников представляет большую угрозу для жизни. При этом клинические

проявления криза, как правило, проходят три последовательные стадии (таблица 78). В тоже время у пациентов с менингококковой инфекцией и внезапным нарушением функции надпочечников в результате кровоизлияния, некрозов клинические симптомы острого гипокортицизма могут развиваться без предшественников. При этом продолжительность криза может быть различной - от нескольких часов до нескольких дней.

Клиническая картина острой надпочечниковой недостаточности складывается из функциональных нарушений различных органов и систем (таблица 79). При этом всегда острое массивное кровоизлияние в надпочечники сопровождается внезапным коллаптоидным состоянием пациентов. Прогрессивно снижается артериальное давление, появляется петехиальная сыпь на коже, повышается температура тела и наступают признаки острой сердечной недостаточности (цианоз, одышка, учащенный нитевидный пульс). В ряде случаев у пациентов возникают сильные боли в животе, чаще в правой половине или околопупочной области. В некоторых случаях появляются симптомы внутреннего кровотечения. В клинической картине острой надпочечниковой недостаточности, кроме симптомов, свойственных кризу, всегда диагностируются нарушения, связанные с причинами возникновения криза.

Таблица 78. Стадии развития острой надпочечниковой недостаточности

Стадии	Характер
<b>1 стадия</b>	Усиление слабости, гиперпигментации кожных покровов и слизистых; головная боль, нарушение аппетита, тошнота, снижение АД, отсутствие эффекта от применения гипертензивных лекарственных препаратов - АД повышается только в ответ на введение глюко- и минералокортикоидов.
<b>2 стадия</b>	Резкая слабость, озноб, боли в животе, гипертермия, тошнота и многократная рвота с выраженными признаками дегидратации, олигурия, сердцебиение, прогрессирующее падение АД.
<b>3 стадия</b>	Коматозное состояние, сосудистый коллапс, анурия и гипотермия.

С целью диагностики острой надпочечниковой недостаточности проводят определение содержания кортизола, альдостерона и АКТГ в плазме крови. Однако однократно определенный уровень гормонов не всегда точно отражает функциональное состояние коры надпочечников. Надежными диагностическими критериями острой надпочечниковой недостаточности являются: гиперкалиемия, гипонатриемия, снижение содержания хлоридов в крови, гипогликемия, относительный лимфоцитоз. Кроме того, характерно снижение соотношения Na/K до 20 и ниже (при норме 32), а также гиперазотемия, ацидоз, сгущение крови и повышение гематокрита.

Менингококковый менингит также развивается остро и наблюдается у 10-25% пациентов с генерализованными формами заболевания. При этой форме наряду с общеинфекционными симптомами характерно наличие менингеальных симптомов, включая общемозговые и истинно менингеальные. Общемозговые симптомы, обусловленные повышением внутричерепного давления, проявляются сильной головной болью, гиперестезией, не приносящей облегчения рвотой, нарушением сознания, судорогами, у детей ранне-

го возраста появляется монотонный мозговой крик. Истинно менингеальные симптомы, возникающие вследствие поражения мозговых оболочек, включают менингеальную позу (запрокинутая голова, согнутые в коленях и подтянутые к животу ноги), ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского, у детей раннего возраста - симптом Лессажа («подвешивания»), выбухание и пульсация большого родничка.

Таблица 79. Клиническая характеристика острой надпочечниковой недостаточности

<b>Поражение систем</b>	<b>Клинические проявления</b>
<b>Сердечно-сосудистая система</b>	Прогрессивное снижение АД, ослабление пульса, глухость сердечных тонов, усиление пигментации, в т.ч. за счет цианоза, снижение температуры тела. У пациентов возможен коллапс.
<b>Желудочно-кишечная система</b>	Потеря аппетита вплоть до отвращения к пище, тошнота, неукротимая рвота, быстрое обезвоживание организма, боли в животе, чаще носящие разлитой спастический характер, иногда симптомы «острого живота». Ошибка в диагнозе и проведение оперативного вмешательства могут быть для пациентов роковыми.
<b>Нервно-психическая система</b>	Судороги, менингеальные симптомы, бредовые реакции, затемнение сознания, ступор, обусловленные отеком мозга, развивающимся вследствие гипогликемии. Судороги купируются лекарственными средствами, относящимся к минералокортикоидам.

При поражении ткани мозга или прогрессировании заболевания с развитием отека-набухания головного мозга появляется очаговая симптоматика.

В общем анализе крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышена. Спинно-мозговая жидкость молочно-белого цвета. В анализе спинномозговой жидкости определяется нейтрофильный цитоз, клеточно-белковая диссоциация, снижение сахара и хлоридов.

Наиболее часто генерализованная форма менингококковой инфекции протекает в виде смешанной с сочетанием гнойного менингита и менингококкемии, которая регистрируется у половины больных. Течение смешанных форм генерализованной менингококковой инфекции, как правило, более благоприятное чем изолированных форм, таких как менингит или менингококкемия.

Прогноз заболевания зависит от сроков начала лечения и особенностей течения инфекции. Летальность остается достаточно высокой и достигает 10%, а при молниеносных формах – 30-70%. В ряде случаев после перенесенной менингококковой инфекции могут развиваться осложнения: глухота вследствие поражения слухового нерва и внутреннего уха; слепота вследствие поражения зрительного нерва или сосудистой оболочки глаза; водянка головного мозга (потеря сознания, резкая одышка, тахикардия, судороги, повышение артериального давления, сужение зрачков и вялая реакция на свет, угасание менингеальных синдромов).



Диагностика менингококковой инфекции основана на наличии характерных клинических проявлений, изменений в результатах общеклинических методов исследований: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ в общем анализе крови и нейтрофильный цитоз, клеточно-белковая диссоциация, снижение сахара и хлоридов в анализе спинномозговой жидкости. Обязательными для подтверждения диагноза являются бактериологические методы исследований: бактериоскопия спинномозговой жидкости (СМЖ), бактериологические посевы крови, СМЖ, отделяемого носоглотки, соскоба кожных высыпаний. Дополнительно проводятся РЛА, ПЦР ликвора, крови, серологические исследования: РПГА, ИФА.

Лечение пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции проводится в стационаре, при тяжелом течении заболевания – в отделении реанимации и интенсивной терапии. Основным звеном обязательной комплексной терапии является этиотропная антибактериальная терапия. Учитывая фармакокинетические параметры (высокая степень проникновения в ЦНС), низкую токсичность и отсутствие резистентности *N.meningitidis* препаратом выбора при лечении пациентов с менингококковой инфекцией является пенициллин, который назначается в суточной дозе от 200 тыс/кг при чистой менингококкемии до 500 тыс/кг при менингите и позднем поступлении пациента. С учетом фармакодинамических параметров препарата суточная доза разделяется на 6 введений. При аллергии к бета-лактамам антибиотикам препаратом выбора является хлорамфеникол, который назначается в суточной дозе у детей 80-100 мг/кг, у взрослых 4 г, разделенной на 4 введения.

В случаях, вызывающих диагностические трудности, что касается, прежде всего, менингеальных или смешанных форм менингококковой инфекции, когда проводят дифференциальную диагностику между менингококковой инфекцией и заболеваниями, вызванными *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, целесообразно назначение цефалоспоринов III поколения. В этой ситуации препаратами выбора является цефтриаксон, который назначается взрослым в дозе 4 г/сут, детям - 75-100 мг/кг в 2 введения, или цефотаксим в суточной дозе для взрослых 12 г, для детей 200 мг/кг, суточная доза разделяется на 4 введения. Учитывая тяжесть состояния пациента, нарушения микроциркуляции антибактериальные препараты при генерализованных формах менингококковой инфекции должны вводиться внутривенно. Принимая во внимание то, что прогноз при менингококковой инфекции зависит от наиболее раннего назначения адекватного лечения, антибиотики назначаются как можно раньше, как правило, на догоспитальном этапе. Кроме того, антибактериальная терапия назначается также при любом подозрении на менингококковую инфекцию. До настоящего времени остается не решенным вопрос о влиянии бактерицидного действия бета-лактамов, которое может способствовать выбросу эндотоксина менингококка в кровь и прогрессированию ИТШ, на прогноз заболевания.

В связи с этим перед введением антибиотика пациенту показано введение глюкокортикостероидов, которые вводятся в суточной дозе по преднизо-

лону 2-4 мг/кг, при тяжелых формах заболевания доза может быть увеличена до 10-30 мг/кг. Одновременно проводится патогенетическая терапия, которая при тяжелых формах является определяющей. Патогенетическая терапия направлена на борьбу с явлениями ИТШ, отека-набухания мозга, ДВС-синдрома. В качестве симптоматической терапии назначаются жаропонижающие и противосудорожные препараты.

Основные профилактические мероприятия направлены на раннее выявление менингококконосителей и больных различными клиническими формами. Для санации носителей используется ципрофлоксацин - 500 мг однократно или рифампицин по 600 мг 2 дня. Через 3 суток независимо от приема препарата проводится однократное бактериологическое обследование и при наличии отрицательного результата пациент допускается в коллектив. При носительстве более 1 месяца и отсутствии воспалительных изменений в носоглотке носитель допускается в коллектив, где он был выявлен. В очаге заболевания проводится клиническое наблюдение в течение 10 суток (срок карантина). Детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, общавшимся с пациентами с генерализованной формой менингококковой инфекции, вводится с профилактической целью нормальный иммуноглобулин в дозе 1,5 мл, а детям в возрасте от 3 до 7 лет – 3 мл внутримышечно однократно, не позднее седьмого дня после контакта с больным.

При показателе заболеваемости менингококковой инфекцией 2,0 на 100 000 населения начинают проводить специфическую профилактику вакциной против менингококка группы А. При резком подъеме заболеваемости менингококковой инфекцией (показатель более 20,0 на 100 000 населения), вызванной менингококками группы А и С, проводят массовую вакцинацию всего населения в возрасте до 20 лет. Вакцинация проводится однократно, у лиц старше 3-х месячного возраста. Длительность сохранения поствакцинального иммунитета составляет 3 года.

#### **9.4. Синдром отека-набухания головного мозга**

Данный синдром является одним из основных среди угрожающих жизни пациента состояний, универсальной реакцией организма на воздействие целого ряда патогенных факторов (инфекционные поражения ЦНС, черепно-мозговые травмы, внутричерепные кровоизлияния, эмболии мозговых сосудов, опухоли мозга и другие заболевания и патологические состояния, приводящие к церебральной гипоксии, ацидозу, нарушениям мозгового кровотока и ликвородинамики, изменениям коллоидно-осмотического и гидростатического давления, кислотно-основного состояния). При этом синдром отека и набухания головного мозга в ряде случаев является основной причиной смерти пациентов.

Отек и набухание головного мозга является реактивным процессом, в основе которого находятся нарушения водно-солевого и других видов обмена в структурах головного мозга, расстройства церебрального кровообращения, что приводит к винтра- и к интерструктурной гипергидратации и соответ-

ственно к увеличению объема содержимого черепа и повышению внутричерепного давления.

Из достаточно сложного патологического процесса развития отека и набухания головного мозга можно выделить четыре основных механизма (таблица 80). Нередко в клинической практике сложно дифференцировать клинические признаки отека и набухания головного мозга и симптомы основного заболевания. Однако в любых случаях начинающийся отек мозга можно заподозрить, если есть уверенность, что первичное заболевание не прогрессирует, а у пациента появляется и нарастает отрицательная неврологическая симптоматика (появление судорожного синдрома и на этом фоне угнетение сознания вплоть до коматозного).

Все симптомы отека и набухания головного мозга можно разделить на три группы (таблица 81).

Таблица 80. Патогенетические механизмы развития отека и набухания головного мозга

Механизм развития отека и набухания головного мозга	Характер процессов
1	2
<b>Цитотоксический</b> (воздействие токсинов на клетки мозга). Развивается при отравлениях, интоксикациях, ишемии.	Происходит расстройство клеточного метаболизма и нарушение транспорта ионов через клеточные мембраны. Имеет место потеря клетками калия, и замена его натрием из внеклеточного пространства. В результате гипоксического состояния пировиноградная кислота восстанавливается до молочной, что и вызывает нарушение ферментных систем, ответственных за выведение натрия из клетки (блокада натриевых насосов). Мозговые клетки, содержащие повышенное количество натрия, начинают усиленно накапливать воду. Содержание лактата выше 6-8 ммоль/л в оттекающей от мозга крови свидетельствует об его отеке. Цитотоксический вариант отека и набухания головного мозга всегда приобретает генерализованный характер, отек распространяется на все отделы, включая стволовые, в связи с чем достаточно быстро (в течение нескольких часов) возможно развитие признаков вклинения.
<b>Вазогенный</b> Развивается в результате повреждения тканей головного мозга с нарушением гематоэнцефалического барьера. Наиболее часто происходит при ЧМТ, внутричерепных кровоизлияниях и т.д.	Повышается проницаемость капилляров; повышается гидростатическое давление в капиллярах; накапливается жидкость в интерстициальном пространстве. При этом изменение проницаемости капилляров головного мозга происходит в результате повреждения клеточных мембран эндотелия. Нарушение целостности эндотелия может быть первичным, вследствие непосредственной травмы, или вторичным, в результате действия биологически активных веществ, таких как брадикинин, гистамин, производных арахидоновой кислоты, гидроксильных радикалов, содержащих свободный кислород. При повреждении стенок сосудов плазма крови вместе с содержащимися в ней электролитами и белками переходит

	из сосудистого русла в периваскулярные зоны мозга, что приводит к повышению онкотического давления вне сосудов и способствует повышению гидрофильности мозга.
--	---

*Продолжение таблицы 80*

1	2
<b>Гидростатический</b> Развивается при изменении объема мозговой ткани и нарушения соотношения притока и оттока крови. В большинстве случаев причиной является сдавление крупных венозных стволов развивающейся опухолью.	Повышается гидростатическое давление на уровне венозного колена сосудистой системы, вследствие затруднения венозного оттока.
<b>Осмотический</b> Встречается при метаболических энцефалопатиях (почечная и печеночная недостаточность, гипергликемия и др.).	Отек и набухание головного мозга развивается при нарушении существующего в норме небольшого осмотического градиента между осмолярностью ткани мозга (она выше) и осмолярностью крови. Развивается вследствие водной интоксикации ЦНС за счет гиперосмолярности мозговой ткани.

Применяющиеся инструментальные методы диагностики отека и набухания головного мозга по степени точности можно разделить на достоверные и вспомогательные (таблица 82).

Таблица 81. Клинические симптомы отека и набухания головного мозга

Группы симптомов	Клинические проявления
1	2
Симптомы, характерные для повышения внутричерепного давления	Головная боль, тошнота и/или рвота, сонливость, затем появляются судороги. Впервые появившиеся судороги имеют клонический или тонико-клонический характер (характерны сравнительная кратковременность и благоприятный исход). В случаях длительного течения судорог или их частом повторении нарастает тонический компонент и развивается бессознательное состояние. Самым ранним и объективным симптомом повышения внутричерепного давления являются полнокровие вен и отек дисков зрительного нерва. Параллельно или несколько позже появляются рентгенологические признаки внутричерепной гипертензии (усиление рисунка пальцевые вдавления, истончение костей свода). В случаях быстрого увеличения внутричерепного давления головная боль приобретает характер распирающей, при этом рвота не приносит облегчения. У пациентов диагностируются менингеальные симптомы, повышаются сухожильные рефлексы, глазодвигательные расстройства, у детей до второго года жизни увеличивается окружность головы, подвижность костей при пальпации черепа из-за расхождения его швов, а у грудных детей наблюдается открытие закрывшегося ранее большого родничка и судороги.
Диффузное нарастание неврологической симптоматики	При данном синдроме постепенно вовлекаются в патологический процесс корковые, затем подкорковые и в конечном итоге стволовые структуры мозга. В случаях отека полушарий мозга у пациентов нарушается сознание, и появляются генерализованные, клонические судороги. При

матики	вовлечение подкорковых и глубинных структур развиваются: психомоторное возбуждение, гиперкинезы, появляются хватательные и защитные рефлексы, нарастает тоническая фаза эпилептических пароксизмов.
--------	---

*Продолжение таблицы 81*

Дислокация мозговых структур	Развиваются признаки бульбарного синдрома: вклинения верхнего - среднего (в вырезку мозжечкового намета) и нижнего мозга (с ущемлением в большом затылочном отверстии). При этом основными симптомами поражения среднего мозга являются: потеря сознания, одностороннее изменение зрачка, мидриаз, страбизм, спастический гемипарез, часто односторонние судороги мышц разгибателей. Острый бульбарный синдром (претерминальное повышение внутричерепного давления), сопровождается падением артериального давления, урежением сердечного ритма, прерывистым клокочущим дыханием и затем его полной остановкой, снижением температуры тела, гипотонией мышц, арефлексией, двусторонним расширением зрачков без реакции на свет,.
------------------------------	--

Наиболее значимым методом диагностики является компьютерная томография, позволяющая выявлять не только внутричерепные гематомы и очаги ушибов, но и визуализировать локализацию, распространенность и выраженность отека и набухания головного мозга, его дислокацию, а также оценивать эффект лечебных мероприятий при проведении повторных исследований. Ядерно-магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать мелкие структурные изменения при диффузном повреждении, дифференцировать различные виды отека и набухания головного мозга.

Таблица 82. Инструментальные методы диагностики отека и набухания головного мозга

Градация	Методы
Достоверные методы	Компьютерная томография, ядерно-магнитно-резонансная томография и нейросонография у новорожденных и детей до 1 года
Вспомогательные методы	Электроэнцефалография, эхоэнцефалография, нейроофтальмоскопия, церебральная ангиография, сканирование мозга с применением радиоактивных изотопов, пневмоэнцефалография, рентгенологическое исследование

У пациентов с подозрением на отек и набухание головного мозга оцениваются поведенческие реакции, вербально-акустические, болевые, глазные и зрачковые рефлексы, вестибулярные пробы. При офтальмологическом исследовании диагностируются: отек конъюнктивы, повышение внутриглазного давления, отек диска зрительного нерва. Целесообразно проведение УЗИ черепа, рентгеновского обследования, электроэнцефалографии (при появлении судорог у пациентов, особенно когда судорожная активность на субклиническом уровне или подавлена действием миорелаксантов).

У пациентов с отеком и набуханием головного мозга терапевтические мероприятия необходимо проводить быстро и в максимально полном объеме, с целью быстрого восстановления основных жизненно важных функций (нормализация артериального давления и объема циркулирующей крови, по-

казателей внешнего дыхания и газообмена). Несмотря на то, что артериальная гипотония, гипоксия, гиперкапния являются вторичными повреждающими факторами, они способствуют значительному ухудшению состояния пациентов.

Комплекс лечебных мероприятий при отеке и набухании головного мозга многогранен и включает в себя применение различных методов и лекарственных средств (таблица 83).

При лечении пациентов с отеком и набуханием головного мозга, кроме перечисленных в таблице 75 мероприятий, поддерживают поддерживать рН крови на уровне 7,3-7,6, а  $\text{PaO}_2$  на уровне 100-120 мм рт.ст. В ряде случаев в комплексной терапии применяются лекарственные средства, нормализующие тонус сосудов и улучшающие реологические свойства крови (трентал, кавинтон), ингибиторы протеолитических ферментов (гордокс, контрикал), а также средства стабилизирующие клеточные мембраны и ангиопротекторы (троксевазин, дицинон, аскорутин). Для нормализации метаболических процессов в нейронах головного мозга применяют ноотропы (ноотропил, пирacetам, аминалон, церебролизин, пантогам).

Исход патологического процесса зависит от адекватности проводимой инфузионной терапии. Развитие отека и набухания головного мозга всегда опасно для жизни пациента. Отек или сдавление жизненно важных центров ствола является основной причиной летального исхода.

Одним из исходов отека и набухания головного мозга является развитие постгипоксической энцефалопатии с декортикационным или децеребрационным синдромом. Большую угрозу в прогнозе заболевания представляют специфические инфекционные осложнения (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит).

Таблица 83. Принципы и методы лечения пациентов с отеком и набуханием головного мозга

Принципы	Методы
1	2
<p><b>ИВЛ</b> проводится в режиме умеренной гипервентиляции.</p> <p>В ряде случаев применяют небольшие дозы миорелаксантов (не вызывающих полную релаксацию), чтобы иметь возможность оценить восстановление сознания, появление судорог или очаговых неврологических симптомов.</p>	<p>Поддерживается <math>\text{PaO}_2</math> на уровне 100-120 мм рт.ст. с умеренной гипокапнией (<math>\text{PaCO}_2</math> - 25-30 мм рт.ст.), что предотвращает развитие ацидоза, снижает внутричерепное давление, способствует уменьшению внутричерепного объема крови.</p>

Продолжение таблицы 83

1	2
<p><b>Осмодиуретики</b> применяют для стимуляции диуреза за счет повышения осмолярности плазмы, в результате чего жидкость из внутриклеточного и интерстициального пространства переходит в сосудистое русло.</p>	<p><b>Растворы маннита</b> (10, 15 и 20%) обладают выраженным диуретическим эффектом, нетоксичны, не вступают в метаболические процессы, практически не проникают через ГЭБ и другие клеточные мембраны. Противопоказания к применению маннита: острый тубулярный некроз, дефицит объема циркулирующей крови, тяжелая сердечная декомпенсация. Маннит высокоэффективен для кратковременного снижения внутричерепного давления. При избыточном введении наблюдаются: рецидивирующий отек головного мозга, нарушение водно-электролитного баланса, развитие гиперосмолярного состояния. Требуется контроль и восполнение объема циркулирующей крови до уровня нормолемии, применять наименьшие эффективные дозы, вводить лекарственное средство не чаще чем каждые 6-8 часов, поддерживать осмолярность сыворотки ниже 320 мОсм/л. Суточная доза маннита для детей грудного возраста - 5-15 г, младшего возраста - 15-30 г, старшего возраста - 30-75 г. Суточную дозу разделяют на 2-3 введения.</p> <p><b>Сорбит</b> (40% раствор) лекарственное средство с относительно непродолжительным действием, при этом диуретический эффект выражен не так сильно, как у маннита. Сорбит метаболизируется в организме с продукцией энергии эквивалентно глюкозе. Применяются дозы такие же, как у маннита.</p> <p><b>Глицерол</b> - трехатомный спирт – способствует повышению осмолярности плазмы, что и обеспечивает дегидратирующий эффект. Нетоксичен, не проникает через ГЭБ, не вызывает феномена отдачи. Применяется внутривенное введение 10% глицерола в изотоническом растворе натрия хлорида или пероральное (при отсутствии патологии желудочно-кишечного тракта). Начальная доза 0,25 г/кг; остальные рекомендации такие же как у маннита.</p> <p>Необходимо отметить, что после прекращения введения осмодиуретиков (кроме глицерола) нередко отмечается феномен "отдачи" (способности осмодиуретиков проникать в межклеточное пространство мозга и притягивать воду) характеризующийся повышением ликворного давления выше исходного уровня. Предотвратить развитие этого осложнения можно с применением инфузии альбумина (10-20%) в дозе 5-10 мл/кг/сут.</p>
<p><b>Салуретики</b> оказывают дегидратирующее действие за счет торможения реабсорбции натрия и хлора в канальцах почек.</p>	<p>Преимущество заключается в быстром наступлении действия. Основные побочные эффекты: гемоконцентрация, гипокалиемия и гипонатриемия.</p> <p><b>Фуросемид</b> применяют в дозах 1-3 (в тяжелых случаях до 10) мг/кг несколько раз в сутки с целью дополнения эффекта маннита.</p>

Окончание таблицы 83

1	2
<p><b>Кортикостероиды</b> тормозят развитие отека и набухания головного мозга из-за мембраностабилизирующего эффекта, а также восстановления регионарного кровотока в области отека.</p>	<p>Применение глюкокортикостероидов проводят как можно раньше и продолжают не менее недели. Данные лекарственные средства нормализуют повышенную проницаемость сосудов головного мозга.</p> <p>Дексаметазон назначается по схеме: начальная доза 2 мг/кг, через 2 часа - 1 мг/кг, затем каждые 6 часов в течение суток - 2 мг/кг; далее 1 мг/кг/сут в течение недели. Наибольший эффект проявляется при вазогенном отеке мозга, неэффективен - при цитотоксическом варианте отека и набухания головного мозга.</p>
<p><b>Барбитураты</b> уменьшают выраженность отека мозга, подавляют судорожную активность.</p>	<p>Данные лекарственные средства не применяют у пациентов с артериальной гипотензией и не восполненным объеме циркулирующей крови, в связи с тем, что их побочными эффектами являются гипотермия и артериальная гипотензия вследствие уменьшения общего периферического сопротивления сосудов. При этом уменьшение внутричерепного давления за счет замедления скорости метаболических процессов в мозге находится в прямой зависимости от дозы лекарственного средства. Прогрессивное снижение метаболизма отражается на результатах электроэнцефалографии в виде уменьшения амплитуды и частоты биопотенциалов. В связи с этим, подбор дозы барбитуратов облегчается в условиях постоянного электроэнцефалографического мониторинга. Применяются начальные дозы - 20-30 мг/кг; поддерживающая терапия - 5-10 мг/кг/сут. Во время внутривенного введения больших доз барбитуратов пациенты находятся под постоянным и тщательным наблюдением.</p>
<p><b>Гипотермия</b> обеспечивает снижение скорости обменных процессов в мозговой ткани, оказывает защитное действие при ишемии мозга, а также стабилизирующее действие на ферментные системы и мембраны.</p>	<p>Гипотермия не улучшает кровоток и может снижать его в связи с увеличением вязкости крови, что может способствовать повышению восприимчивости к бактериальным инфекциям. С целью безопасного применения гипотермии блокируются защитные реакции организма на охлаждение. Все мероприятия проводят в условиях полной релаксации с использованием медикаментозных средств, предупреждающих появление дрожи, развитие гиперметаболизма, сужение сосудов и нарушение сердечного ритма. Для этого медленно внутривенно вводят нейролептики (аминазин в дозе 0,5-1,0 мг/кг). Для создания гипотермии голову (краниocereбральная) или тело (общая гипотермия) пациентов обкладывают пузырями со льдом и обертывают влажными простынями. Наиболее эффективно охлаждение вентиляторами или с применением специальных аппаратов.</p>



## **10. Карантинные и особо-опасные инфекции. Инфекции тропического пояса**

В настоящее время понятия особо-опасные инфекции (ООИ) в мировой медицине не существует. Этот термин остается распространенным только в России и странах СНГ. В мировой практике ООИ характеризуются как инфекционные заболевания, приведшие к чрезвычайной ситуации в системе охраны здоровья в международном масштабе. Согласно международным медико-санитарным правилам (ВОЗ, 2005 г.) термин карантинные инфекции, который ранее применялся как синоним, сейчас неравнозначен понятию ООИ, т.к. карантинные инфекции это условная группа инфекционных болезней, при которых накладывается разной степени карантин (государственный, региональный, городской, районный, отдельного учреждения). В любой ситуации карантин (от итальянского *quaranta giorni*-40 дней) - комплекс ограничительных медико-санитарных и административных мероприятий, направленных на предупреждение заноса и распространения карантинных инфекционных болезней. При ООИ как правило накладывается строгий государственный карантин с привлечением военных сил для ограничения передвижения потенциально зараженных, охране очага инфекции и т.д. Карантин впервые был введен в Венеции в XIV веке, в ситуации, когда на 40 дней задерживались на рейде суда, прибывшие из мест, неблагополучных в отношении чумы.

Согласно международным медико-санитарным правилам (ВОЗ, 2005 г.) указанные заболевания классифицируются следующим образом:

первую группу составляют болезни, которые являются необычными и могут оказать серьезное влияние на здоровье населения (оспа, полиомиелит, вызванный диким полиовирусом, человеческий грипп, вызванный новым подтипом, тяжелый острый респираторный синдром - ТОРС/SARS);

вторую группу составляют болезни, любое событие с которыми всегда оценивается как опасное, поскольку эти инфекции обнаружили способность оказывать серьезное влияние на здоровье населения и быстро распространяться в международных масштабах (холера, легочная форма чумы, желтая лихорадка, лихорадка Ласса, болезнь, вызванная вирусом Марбург, болезнь, вызванная вирусом Эбола, лихорадка Западного Нила);

третью группу составляют болезни, которую представляют особую национальную и региональную проблему (лихорадка Денге, лихорадка Рифт-Вали, менингококковая инфекция).

В то же время, в настоящее время ООИ - это группа острых заразных заболеваний человека, для которых характерно: высокая контагиозность и быстрое распространение; развитие эпидемий и пандемий; тяжелое клиническое течение; высокая летальность (иногда в первые часы болезни)

В нашей стране классификация ООИ выглядит следующим образом:

1. Конвенционные ООИ – на эти инфекции распространяется действие международных санитарных правил, включают чуму, холеру, оспу обезьян, геморрагические вирусные лихорадки;

2. Инфекции, подлежащие международному надзору, но не требующие проведения совместных мероприятий (сыпной и возвратный тифы, ботулизм, столбняк, ВИЧ, полиомиелит, грипп, бешенство, ящур, малярия);

3. Не подлежат надзору ВОЗ, контроль регионарный (сибирская язва, туляремия, бруцеллез).

При выявлении ООИ врач любой специальности обязан:

1. Организовать строгую изоляцию пациента в месте обнаружения патогенна;

2. Организовать проведение текущей дезинфекции;

3. Сообщить: в санэпидемстанцию, больницу, скорую помощь;

4. Организовать транспортировку пациента специальным транспортом (все подвергается заключительной дезинфекции). Взятие материала и транспортировка проводится в более жестких условиях (система стекло-металл-металл). Осуществляется только медицинскими работниками, не более 3,5 часов.

5. Место нахождения пациента объявляется в карантине. Запрещаются потоки пациентов (не принимают и не выписывают), устанавливаются посты наблюдения, материал для исследования забирается у всех лиц в очаге инфекции, выявляются все контактные лица. Контактные лица изолируются на время максимального инкубационного периода, проводится профилактика.

6. Проводится обработка сред обитания пациента, обеззараживание трупов и их захоронение.

### **10.1. Распространение карантинных и особо опасных инфекций**

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, эпидемиологическая ситуация в мире по карантинным инфекциям остается напряженной.

Практически ежегодно сообщается о случаях заболевания чумой людей в Африке (Демократическая Республика Конго, Мадагаскар и Танзания); на Американском континенте (Перу и США); в Азии (Китай, Монголия, Вьетнам). Еще с начала 1990-х годов XX века в целом по миру наблюдается рост заболеваемости чумой, который особенно выражен в странах Африки. При этом показатели летальности по годам колебались от 6,6% до 9,2%. По мнению ВОЗ причина такой тенденции, связан как с истинным возрастанием активности инфекции в ее природных очагах, так и с улучшением уведомления ВОЗ странами-членами. В последние годы по данным ВОЗ свыше 90% пациентов с чумой регистрируются в странах Африки. Демократическая Республика Конго и Мадагаскар являются наиболее эндемичными по чуме странами в мире. Средняя ежегодная заболеваемость на Мадагаскаре составляет 900 случаев заболеваний, из которых у трети пациентов диагноз подтверждается лабораторно. В Демократической Республике Конго ежегодно регистрирует-

ся около 1000 пациентов, при этом все они относятся к Восточной провинции (на северо-востоке страны).

В Центральной Азии наиболее активные очаги чумы наблюдаются в Казахстане, Туркменистане и Узбекистане. В Монголии почти 30% территории составляют природные очаги чумы. Из числа заболевших чумой 90% составляют пациенты с бубонной формой инфекции, однако более чем у 40% из них развивается вторичная легочная форма чумы. Необходимо отметить, что высокая смертность (до 70%) обусловлена недоступностью лечения в отдаленных зонах из-за низкой плотности структур здравоохранения. В Китае очаги чумы регистрируются в 19 провинциях, причем с 1990-х годов заболеваемость людей значительно увеличилась. В этой стране имеют место два основных очага. Первый расположен в южном регионе, где диагностируется, главным образом, бубонная форма инфекции с низкими показателями смертности. Второй очаг расположен в западных и северных провинциях Китая, где у большинства пациентов с чумой диагностируется септическая или легочная форма заболевания.

На Американском континенте постоянно действующие природные очаги чумы регистрируются в Бразилии, Боливии, Перу, Эквадоре и Соединенных Штатах Америки. При этом в Бразилии фиксируется 9 природных очагов чумы. В США чума редко встречаемое заболевание, в среднем в год регистрируется у 11 пациентов, причем все случаи отмечаются в западных штатах. Проведенные серологические исследования на данном континенте показали, что возбудитель чумы циркулирует среди животных, главным образом у собак.

В целом большинство пациентов с чумой являются жителями сельской местности, однако регистрируемые городские вспышки заболеваний чумой в Индии и на Мадагаскаре указывают, что и для городских жителей чума представляет серьезную опасность.

Во всех регионах мира продолжают регистрироваться случаи заболевания холерой, вызванной *V.cholerae* O1, биовар эльтор. Данный возбудитель является причиной седьмой пандемии холеры, начавшейся в Юго-Восточной Азии в 1961 году. В 1971 году холера обусловленная данным возбудителем распространилась в странах Африки, а в 1991 году – в странах Южной и Центральной Америки, причем в виде крупных эпидемических вспышек. С 1992 года в ряде стран Южной Азии стал распространяться *V.cholerae* O139, что послужило основанием для предположения, что он станет причиной следующей пандемии. Однако он не вышел за пределы стран Азии (Индия, Бангладеш, Китай).

По интенсивности эпидемических проявлений уровень мировой заболеваемости холерой в XXI веке по-прежнему превышает таковой в 70-е и 80-е годы предыдущего столетия. В мире заболевание регистрируется более чем в 80 странах. По оценкам исследователей, во всем мире ежегодно происходит от 1,3 до 4,0 миллионов случаев заболевания холерой и 21 000-143 000 пациентов погибает. За последние 15 лет холерные крупные эпидемические вспышки и пандемии регистрировались главным образом в странах Африки и

Азии, где сформировались эндемичные очаги. Предпосылками для их возникновения явились природно-климатические и социальные условия. В странах Южной и Центральной Америки регистрируются спорадические местные случаи заболевания холерой, а в странах Европы, США, Австралии и Океании завозные случаи. В совокупности заболеваемость холерой по континентам свидетельствует о постоянно возрастающей доле заболевших в странах Африки в общей сумме заболеваемости в мире (80,3% - 98,4%), а доля стран Азии неуклонно снижается (8,3% - 1,04%). При этом, в 13 странах Африки пациенты с холерой регистрируются практически ежегодно (Бенин, Бурунди, Гана, Демократическая Республика Конго, Камерун, Либерия, Малави, Мозамбик, Нигер, Нигерия, Танзания, Того, Уганда). В Азии местные случаи заболеваний холерой регистрировались ежегодно в Индии (несколько тысяч пациентов), Иране (от нескольких сотен до тысячи пациентов) и практически ежегодно в континентальном Китае (4000-4500 пациентов), в Малайзии, Сингапуре (число пациентов не превышают 30 человек) и Филиппинах. Характерной особенностью 7-й пандемии холеры является увеличившаяся частота случаев завоза инфекции практически по всему миру.

В настоящее время 32 страны Африки и 12 стран Южной Америки являются эндемичными по желтой лихорадке. На Африканском континенте к ним относятся: Ангола, Бенин, Буркина-Фасо, Бурунди, Гамбия, Гана, Габон, Гвинея, Демократическая Республика Конго, Гвинея-Бисау, Камерун, Кения, Конго, Кот-д'Ивуар, Либерия, Мавритания, Мали, Нигерия, Нигер, Руанда, Сан-Томе, Принсипи, Сенегал, Сьерра-Леоне, Сомали, Судан, Того, Танзания, Уганда, Центрально-Африканская Республика, Чад, Экваториальная Гвинея и Эфиопия. В Южной Америке желтая лихорадка регистрируется в Боливии, Бразилии, Венесуэле, Гайане, Гвиане Французской, Колумбии, Панама, Перу, Сент-Винсенте и Гренадине, Суринаме, Тринидаде, Тобаго и Эквадоре. В этих странах по оценкам ВОЗ желтой лихорадкой ежегодно заболевают около 200000 человек, причем более 80% всех пациентов приходится на страны Африки. Летальность при этой инфекции в странах Африки колеблется от 21% (Либерия) до 37% (Гвинея), а в странах Южной Америки этот показатель составляет - от 47% (Колумбия) до 52% (Бразилия). В XXI веке отмечается активизация природных очагов желтой лихорадки, о чем свидетельствует появление случаев заболевания в Гвинее, Бразилии, Гамбии, Мали, где данная инфекция не регистрировалась в течение предшествующих 10-50 лет.

Вышеуказанные страны находятся под риском передачи желтой лихорадки (ВОЗ "Международные путешествия и здоровье" - "International travel and health", дополнение 1). В соответствии с Международными медико-санитарными правилами все путешественники, прибывающие из стран/территорий с риском передачи желтой лихорадки, должны представлять действительное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки, удостоверяющее что данное лицо было вакцинировано, по крайней мере, за 10 дней и не более 10 лет назад до прибытия в пограничный пункт. При этом в соответствии с Международными Медико-Санитарными Правилами само-

летам, кораблям и другим транспортным средствам, прибывающим из территорий, где регистрируются случаи желтой лихорадкой, предлагается представить свидетельство о проведенной дезинсекции.

В последние годы регистрируются эпидемические вспышки заболеваний людей контагиозными вирусными геморрагическими лихорадками, вызываемые вирусами 1-й группы патогенности Эбола, Марбург и Ласса, на территории Африканского континента, как в известных ранее природных очагах инфекции, так и впервые выявленных. Подъем заболеваемости лихорадкой Эбола в Западной Африке в 2014-2016 гг. является самой крупной и сложной вспышкой со времени обнаружения этого вируса (1976 год). В ходе этой вспышки заболели и умерли больше людей, чем во всех остальных вспышках вместе взятых. Инфекция распространяется между странами, начавшись в Гвинее, в настоящее время в Сьерра-Леоне и Либерии. Вспышка 2018–2019 гг. в восточных районах Демократической Республики Конго имеет чрезвычайно сложный характер, в связи с затруднением проведения медицинских мероприятий из-за небезопасной обстановки.

В настоящее время наблюдается увеличение случаев заболевания полиомиелитом, при этом, страны, где регистрируются пациенты с полиомиелитом разделяются на:

страны с продолжающейся передачей местных штаммов дикого полиовируса (Афганистан, Индия, Нигерия и Пакистан);

страны с продолжающейся передачей завезенных штаммов дикого полиовируса (Ангола, Демократическая Республика Конго, Мьянма, Нигер, Сомали, Судан, Чад);

страны, в которых завезенные штаммы полиовируса циркулируют недавно (Индонезия, Йемен, Эритрея, Эфиопия).

## **10.2. Особенности этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений особо опасных инфекций бактериальной, и вирусной этиологии**

### **10.2.1. Чума**

Чума (pestis) – зоонозная, природно-очаговая, особо опасная инфекционная болезнь с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, легких, сепсисом и высокой летальностью.

Возбудитель – *Yersinia pestis*, рода *Yersinia*, семейства *Enterobacteriaceae*. Помимо чумного микроба, к этому роду относятся еще 6 видов бактерий: *Y.pseudotuberculosis*, *Y.enterocolitica*, *Y.intermedia*, *Y.ruckeri*, *Y.frederiksenii* и *Y.kristensenii*. По морфологии *Y. pestis* относительно мелкая, прямая, с закругленными концами палочка длиной 1-3 мкм и шириной 0,3-0,7 мкм. Отличается большим полиморфизмом. Спор не образует. В почве может сохраняться до нескольких месяцев, в зерне остается жизнеспособной до 40 дней. Чувствительна к высушиванию, особенно при резких колебаниях влажности; быстро погибает под действием прямых солнечных лучей. В мок-

роте и крови сохраняется около месяца. Низкую температуру переносит хорошо, в замерзших трупах остается жизнеспособной несколько месяцев. При нагревании до 60<sup>0</sup>С погибает через 30 мин, при кипячении -через несколько секунд, высокочувствительна к обычным дезинфектантам. Иерсиния чувствительна ко многим сульфаниламидным препаратам и антибиотикам, но резистентна к пенициллину (образует пенициллиназу). Чувствительна к антибиотикам стрептомицинового и тетрациклинового ряда.

Природные очаги чумы расположены между 48-49<sup>0</sup> северной и 40-41<sup>0</sup> южной широты в Азии, Африке, Америке. Полностью свободной от чумы считается Австралия. Это объясняется особенностями местной фауны, в которой возможных носителей заболевания очень мало.

Существуют природные очаги чумы и антропургические, которые возникают при передаче иерсинии из дикого очага синантропным грызунам. В городских очагах источником инфекции являются черная и серая крысы, домовая мышь, могут быть кошки и собаки. Человек представляет эпидемиологическую опасность не всегда. При легочной форме чумы больной выделяет большое количество возбудителя во внешнюю среду с мокротой. При других формах заболевания человек может становиться источником инфекции только при наличии переносчиков. Таким образом, распространению заболевания среди людей обычно способствует скученность, низкий уровень жизни, неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия.

Переносчиками *Y.pestis* могут являться эктопаразиты, преимущественно блохи, паразитирующие на больном животном. Учитывая широкий круг восприимчивых к чуме животных, разновидностей блох, специфических для каждого вида, тоже немало (17 семейств, включающих около 1500 видов блох). Наибольшее значение для человека имеют крысиная и человеческая блохи. Другие кровососущие членистоногие (вши, постельные клопы, клещи и летающие насекомые) играют второстепенную роль.

Помимо трансмиссивного возможны: контактный путь передачи при снятии шкур с промысловых животных., воздушно-капельный путь передачи при заражении от больного легочной формой чумы (как среди животных, так и у человека), алиментарный – при употреблении в пищу мяса больных животных (заяц, верблюды).

Восприимчивость человека к чуме очень высока, хотя при прочих равных условиях ей особенно подвержены дети и лица моложе 20 лет. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет, поэтому повторных заболеваний практически не бывает, хотя такие случаи описаны.

Входными воротами инфекции могут быть кожа, слизистые оболочки глаз, дыхательный путей, желудочно-кишечный тракт. В зависимости от входных ворот возникают различные клинические формы заболевания, но при любой форме чума имеет выраженную тенденцию к генерализации процесса.

В месте внедрения возбудителя видимых изменений, как правило, не наблюдается. Но в 3-4% случаев появляется подвижный инфильтрат, выступающий над поверхностью кожи, который позднее подвергается некрозу.

Следующим этапом патогенеза является лимфогенное распространение возбудителя до регионарных к месту его внедрения лимфатических узлов. Лимфангиты, как правило, отсутствуют. В лимфоузле возбудитель вызывает геморрагическое воспаление, которое распространяется на соседние лимфоузлы, подкожную клетчатку до образования своеобразного конгломерата, который называется первичным бубоном (бубон первого порядка). В окружающей клетчатке скапливается большое количество геморрагического экссудата. Далее в бубоне наблюдается гиперплазия элементов ретикулоэндотелиальной системы, некрозы, нагноение, возбудитель размножается, накапливаясь в большом количестве. Поражаются окружающие кровеносные сосуды, выявляются инфильтрация, некротические изменения стенки сосудов, что способствует бактериемии. На стадии первичного бубона заболевание может остановиться, но чаще имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. Первичные бубоны чаще всего возникают в паховой области, реже шейной и подмышечной.

Прорвав защитный барьер лимфоузлов, чумной микроб распространяется в другие лимфатические узлы, вызывая появление вторичных бубонов (бубонов второго порядка). Механизм распространения возбудителя гематогенный. В это же время вовлекается в процесс печень и селезенка. Это стадия генерализации заболевания, так развивается вторично-септическая форма заболевания. Иногда генерализация процесса происходит в первые часы заболевания (первично-септическая форма). Гематогенно иерсиния заносится в легкие, где развивается вторичная чумная пневмония. При воздушно-капельном пути передачи развивается первично-легочная форма чумы. Развитию пневмонии способствует токсическое воздействие на легкие, которые являются для токсина местом наименьшей резистентности.

Пациенты с чумой погибают от поражения сердечно-сосудистой системы (разрушение клеток эндотелия капилляров, дистрофические изменения в надпочечниках, приводящие к снижению количества адреналина, токсическая блокада адренорецепторов, что приводит к развитию коллапса).

Эндотоксинемия приводит также к образованию тромбов в сосудах почек и других органах. Гепатомегалия сопровождается характерными изменениями печеночных проб. Значительно увеличивается селезенка, вследствие выполнения барьерной функции на пути микроба.

Поражение центральной нервной системы имеет токсический характер, поэтому клинические проявления его variabelны. Но, достаточно редко, может развиваться, особенно у детей, специфический чумной менингит. Еще реже встречаются невриты.

Патологоанатомически выявляются геморрагическое поражение органов и тканей, выпот в серозные полости. В печени и почках обнаруживаются некрозы, дистрофические изменения. В слизистой желудочно-кишечного тракта обнаруживаются кровоизлияния, некрозы, воспаление. В лимфатических узлах диагностируется геморрагическое воспаление, некрозы или гнойное расплавление, обнаруживается огромное количество возбудителя. Вследствие поражения сосудов на коже выявляются геморрагические высыпания.

В классификации чумы (таблица 84) клинические формы расположены в порядке возрастания их опасности для окружающих. Также следует отметить, что течение заболевания может переходить из одной формы в другую (например, из бубонной формы во вторично-септическую).

Таблица 84. Классификация чумы

По характеру распространения инфекции	По клиническим признакам
А. Преимущественно локализованные формы (с относительно мало выраженной диссеминацией)	1. Кожная; 2. Бубонная; 3. Кожно-бубонная.
Б. Внутренне-диссеминированные или генерализованные формы	1. Первично-септическая, 2. Вторично-септическая.
В. Внешне-диссеминирующие формы	1. Первично-легочная, 2. Вторично-легочная, 3. Кишечная.

При кожной форме заболевания (наблюдается достаточно редко, в 3-4% случаев) в месте внедрения возбудителя возникает пятно, которое превращается в папулу, везикулу, пустулу, заполненную гнойно-геморрагическим содержимым, которая напоминает карбункул и отличается значительной болезненностью. После вскрытия пустулы образуется болезненная язва, покрытая темным струпом, окруженная воспалительной реакцией. После заживления язвы остается рубец.

При бубонной форме чумы (до 80%) появляются резко увеличенные болезненные лимфоузлы (бубоны). Поражаются лимфоузлы, регионарные к входным воротам инфекции. Паховые бубоны возникают обычно при заражении вследствие укусов блох. Подмышечные - если инфицирование произошло при контакте с зараженными животными и т.д. Появлению бубона предшествует резкая болезненность, позже начинают пальпироваться лимфоузлы, которые могут увеличиваться до значительных размеров (до 7-9 см). В процесс вовлекаются окружающие ткани.

Узлы сливаются в болезненные бугристые конгломераты. По мере увеличения бубона кожа над ним натягивается, становится гладкой, блестящей, появляется гиперемия, которая постепенно переходит в багрово-синюшную окраску. Плотный конгломерат лимфоузлов постепенно размягчается, на 8 день появляется флюктуация. При отсутствии терапии на 10-12 день бубон вскрывается с отхождением гнойно-геморрагического содержимого с образованием медленно рубцующейся язвы, при этом могут образовываться длительно не заживающие свищи. При своевременно начатом лечении бубон претерпевает обратное развитие и рассасывается или склерозируется.

При кожно-бубонной форме соответственно сочетаются появление первичного аффекта (язвы) и регионарного лимфаденита (бубона).

Температурная кривая при локализованных формах заболевания преимущественно неправильного типа с большими размахами в течение суток. Тяжесть заболевания определяется выраженностью интоксикации.



Кишечная форма чумы характеризуется появлением болей в животе на фоне проявлений, характерных для начального периода заболевания. Появляется диарея, которая приобретает вид рисового отвара, напоминает стул при холере.

Вторично-легочная форма чумы развивается в 5-10% случаев. Состояние пациента ухудшается, температура тела вновь повышается до 40<sup>0</sup>С, присоединяются резкие боли в груди, кашель с кровавистой мокротой. Объективные данные не соответствуют тяжести состояния больного, нарастает дыхательная недостаточность. Рентгенологически выявляется сегментарная, реже полисегментарная пневмония.

Первично-легочная форма чумы является не только наиболее опасной в эпидемиологическом отношении, но и очень тяжелой формой заболевания. Выделяют 3 периода в течение заболевания: начальный лихорадочного возбуждения, разгара заболевания и сопорозный (терминальный) период. Заболевание начинается внезапно, без продрома. Появляются режущие боли в груди, возникающие в результате вовлечения в процесс плевры, одышка (до 50 в минуту), кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, которая быстро приобретает жидкую консистенцию, становится пенистой, приобретает ржавый цвет, может появляться значительная примесь крови. С эпидемиологической точки зрения наиболее опасен 2 период, когда с мокротой во внешнюю среду выделяется огромное количество возбудителя. Объективно выявляются признаки очаговой или долевой пневмонии не соответствующие тяжести заболевания. Прогрессирует одышка, нарастает цианоз, развивается сопорозное состояние. При отсутствии лечения продолжительность жизни больного после появления первых симптомов заболевания не превышает 2 суток.

Первично-септическая форма чумы (1-3%) характеризуется коротким инкубационным периодом (не более 1 суток), появлением на фоне высокой лихорадки и выраженной интоксикации кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки. Появляется кровавая рвота, понос, носовые и легочные кровотечения, гепатоспленомегалия, быстро нарастают явления инфекционно-токсического шока. Для этой формы заболевания характерно отсутствие воспалительных изменений кожи, лимфатических узлов и легких. Летальность при первично-септической форме высокая, возможна даже "внезапная смерть" (то есть в первые часы заболевания).

Вторично-септическая форма чумы отличается тем, что картина сепсиса возникает на фоне бубонной (кожно-бубонной) формы заболевания.

Иногда выделяют фарингальную форму чумы, которая возникает при алиментарном или воздушно-капельном инфицировании. Характеризуется развитием ангины, бубоны возникают в области тонзиллярных или шейных лимфатических узлов.

Для лабораторного подтверждения заболевания исследуется пунктат из бубона, кровь, мокрота, отделяемое язв, секционный материал, кровь и органы животных, вода, пробы почвы из нор грызунов. Применяются бактериоскопический и бактериологический методы. Эти же субстраты используют

для заражения лабораторных животных (морских свинок, белых мышей). При микроскопии мазка обнаруживаются биполярно окрашенные грамотрицательные микробные клетки. Для посева используется агар Хоттингера, Мартена, кровяной агар, где уже через 12-24 часа появляются колонии в виде "битого стекла" или "кружевных платочков", после чего проводится идентификация чистой культуры возбудителя.

Из серологических методов исследования применяются ИФА с моно- и поликлональными антителами. Для быстрой и достоверной диагностики заболевания может применяться ПЦР.

Основным методом лечения чумы является антибактериальная терапия. Прогностически важно раннее назначение антибиотиков. При генерализованных формах чумы эффект можно получить при начале терапии в первые 12-15 часов заболевания. Препаратом выбора на сегодняшний день является стрептомицин. Длительность терапии 10 дней.

При развитии менингита применяется хлорамфеникол внутривенно, в дозе 75 мг/кг/сут в 4 введения, а после клинического улучшения – внутрь 75 мг/кг/сут в 4 приема. Общая продолжительность лечения не менее 10 дней.

Большое значение в лечении чумы занимает дезинтоксикационная терапия. Вводятся кристаллоидные и коллоидные растворы в соотношении 2:1 из расчета 60-80 мл/кг/сут. Показано введение сухой или нативной плазмы крови. Одновременно с инфузионной терапией вводятся диуретики (лазикс, фуросемид). Сердечно-сосудистые препараты назначаются по показаниям. Пациент нуждается в витаминах группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>), аскорбиновой кислоте, витамине К.

При тяжелом течении заболевания применяется оксигенотерапия, глюкокортикостероиды, плазмозферез.

При нагнаивании бубонов показано хирургическое лечение.

Выписка из стационара при чуме осуществляется не ранее 4-х недель после выздоровления при бубонной форме заболевания и 6-ть недель при легочной. Обязательным является наличие отрицательных посевов крови, мокроты, пунктатов из бубонов на 3, 4 и 6 день после окончания антибактериальной терапии.

При лечении пациентов с чумой необходимо помнить о проведении экстренной профилактики с использованием антибиотиков (стрептомицина или доксициклина). Такие меры обязательно проводятся всем контактным с больными чумой или вещами, бывшими в окружении больного. Курсовые дозы антибиотиков при этом ниже по сравнению с дозами лечения больных, за счет снижения длительности курса до 5-7 дней.

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами устанавливается сроком на 3 месяца.

Основой профилактики являются противоэпидемические мероприятия по выявлению и ликвидации очага чумы:

- эпизоотологическое обследование территории;
- борьба с грызунами, блохами;
- ветеринарное наблюдение за верблюдами;

- госпитализация пациентов;
- изоляция лиц, соприкасавшихся с больными и проведение им экстренной профилактики доксициклином по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 суток;
- вакцинация живой сухой вакциной (штамм EV, вводится внутривенно по 0,1 мл в область дельтовидной мышцы) жителей населенного пункта, где были выявлены пациенты с чумой.

### 10.2.2. Холера

Холера - антропонозная бактериальная особо опасная острая инфекционная болезнь, вызываемая *Vibrio cholerae*, для которой в типичных случаях характерно обезвоживание, как следствие потери жидкости и солей с водянистыми испражнениями и рвотными массами. Относится к числу карантинных конвенционных болезней.

В настоящее время выделяют много серогрупп *V. cholerae*, однако только две из них - O1 и O139 - вызывают вспышки болезни. Причиной всех последних вспышек является штамм *V. cholerae* O1. Штамм *V. cholerae* O139, который был впервые обнаружен в Бангладеше в 1992 году, обуславливал вспышки в прошлом, но в последнее время выявляется только в спорадических случаях. Данный штамм никогда не был выделен за пределами Азии. Необходимо отметить, что клиническая картина холеры не зависит от выделения того или иного штамма.

Все способы передачи холеры являются вариантами фекально-орального механизма. Распространение холеры может носить эндемический или эпидемический характер. Эндемичным по холере районом является район, где случаи холеры выявляются в течение трех последних лет, при этом холера не завезена извне, регистрируются случаи заболевания людей, проживающих на данной территории. При этом вспышка/эпидемия холеры может возникать как в эндемичных странах, так и в странах, где холера обычно отсутствует. В странах, где холера не регистрируется регулярно, вспышка определяется как появление не менее одного подтвержденного случая холеры с фактическим подтверждением местной передачи.

Эпидемии холеры в зависимости от преобладающих путей передачи инфекции могут протекать как водные, контактно-бытовые, пищевые и смешанные. Последние встречаются наиболее часто, т.к. начавшись как водная, эпидемия затем приобретает смешанный характер. Низкий санитарный уровень является основным условием заражения холерой, особенно при войнах, стихийных бедствиях и катастрофах, когда резко ухудшаются санитарно-гигиенические условия размещения, производственной деятельности, водоснабжения и питания людей, усиливается активность механизмов и путей передачи кишечных инфекций. Размеры эпидемической вспышки определяются широтой пользования инфицированными водоисточниками, а также степенью их загрязнения канализационными сбросами. После перенесенной болезни при благоприятном течении инфекционного процесса в организме пе-

реболевших вырабатывается иммунитет. Он непродолжителен - повторные случаи заболевания холерой наблюдаются уже через 3-6 месяцев.

Симптомы заболевания вызываются не самим холерным вибрионом, а продуцируемым им холерным экзотоксином — холерогеном.

Входными воротами инфекции является пищеварительный тракт. Часть вибрионов гибнет в кислой среде желудка под воздействием соляной кислоты. Преодолев желудочный барьер, микроорганизмы проникают в тонкий кишечник, где, найдя благоприятную щелочную среду (оптимум рН для возбудителя равен 7,6–9,2), начинают размножаться. У больных холерой возбудитель может быть обнаружен на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, но в желудке при рН не более 5,5 вибрионы не обнаруживаются.

Вибрионы колонизируют поверхность эпителия тонкого кишечника, не проникая внутрь эпителиоцитов, и выделяют холерный токсин (англ. СТХ) - белковый энтеротоксин, состоящий из двух частей: субъединицы  $\alpha$  и субъединицы  $\beta$ . Считается, что синтез холерного токсина опосредован геном, принадлежащим лизогенному фагу, интегрированному в геном холерного вибриона.

Субъединица  $\beta$  соединяется с рецептором — ганглиозидом  $GM_1$ , находящимся на поверхности эпителиальных клеток. Предварительно ганглиозид преобразуется под действием нейраминидазы, выделяемой холерными вибрионами, для увеличения сродства к токсину. После прикрепления субъединицы  $\beta$  к ганглиозиду субъединица  $\alpha$  проходит через клеточную мембрану внутрь эпителиальной клетки, где под действием внутриклеточных протеаз активируется.

Активированная субъединица  $\alpha$  ( $\alpha_1$ ) необратимо переносит АДФ-рибозную половину расщеплённого никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД) на аргининовый остаток регуляторного протеина аденилатциклазного комплекса ( $G_5$ ), находящегося на внутренней стороне мембраны эпителиоцита; иначе говоря,  $\alpha$ -субъединица экзотоксин-холерогена вызывает необратимое АДФ-рибозилирование внутриклеточной аденилат-циклазы.

В результате происходит активация аденилат-циклазы, приводящая к резкому повышению содержания циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) — одного из внутриклеточных стимуляторов кишечной секреции. Присутствие значительного количества цАМФ приводит к активации внутриклеточных энергозависимых «протонных помп», которые осуществляют активный транспорт из эпителиоцитов в просвет кишечника катионов калия и гидрокарбонат-анионов, а вслед за ними по осмотическому градиенту из клеток и межклеточных пространств в просвет кишечника переходит вода, концентрация ионов натрия и хлора в которой изоосмотична таковой в плазме крови и тканевой жидкости. В итоге в просвет кишечника попадает огромное количество изотонической жидкости с низким содержанием белка и высокой концентрацией ионов натрия, калия, хлоридов, гидрокарбоната. Развивается диарея, рвота и обезвоживание. Потеря жидкости, гидрокарбонатов и калия ведёт к развитию метаболического ацидоза, гипокалиемии и изотонического эксикоза (обезвоживания). В дальнейшем по мере прогрессиру-

вания обезвоживания развиваются гиповолемия, нарушения микроциркуляции, тканевая гипоксия всех внутренних органов.

В эксперименте было показано, что при однократном нанесении очищенного экзотоксин-холерогена на поверхность эпителия изолированных участков тонкой кишки животных спустя несколько секунд начиналась активная секреция значительных (до 1 л/час) количеств водянистого отделяемого, которая продолжалась в течение 18–22 часов, даже и при смывании токсина со слизистой спустя 10–15 минут после нанесения. Учитывая необратимость активации внутриклеточной аденилат-циклазы, можно считать, что активная секреция из пораженных эпителиоцитов прекращается только с их гибелью и естественным замещением на неповрежденные.

С 1 л испражнений организм теряет приблизительно 5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната, 1 г калия хлорида. Солевой состав «холерной воды» практически постоянен - в 1 л испражнений содержится около 135 ммоль/л натрия, 18 ммоль/л калия, 48 ммоль/л гидрокарбоната и 95–100 ммоль/л хлоридов. Видно, что концентрация ионов калия и гидрокарбонат-анионов в холерных испражнениях в 3–5 раз превышает соответствующие уровни в плазме крови вследствие активной секреции этих ионов в просвет кишечника протонными помпами эпителиоцитов. Ввиду этого при отсутствии должной патогенетической терапии развитие у больных холерой гипокалиемии и метаболического ацидоза неизбежно. Постоянство солевого состава холерных испражнений позволило разработать ряд сбалансированных солевых растворов для внутривенных инфузий (дисоль, трисоль, квартасоль, ацесоль, лактосоль (рингер-лактат) и т.д.), которые широко применяются в патогенетической терапии холеры с целью регидратации.

Объем испражнений в сутки может достигать 20–30 л. При этом резко выраженная дегидратация и деминерализация приводят к судорогам, холерному алгиду, парезу кишечника, почечной недостаточности.

У умерших от холеры выявляют дистрофию внутренних органов, признаки обезвоживания. Кишечник переполнен жидкостью, при микроскопическом исследовании отмечается десквамация эпителия ворсинок тонкой кишки без выраженных воспалительных изменений.

По выраженности клинических проявлений различают стертую, легкую, средней тяжести, тяжелую и очень тяжелую формы, определяющиеся степенью обезвоживания.

Степени обезвоживания:

Первая - дегидратация I степени (потери до 3% массы тела).

Вторая - дегидратация II степени (потери 4–6% массы тела).

Третья - дегидратация III степени (потери 7–9% массы тела).

Дегидратация IV степени или декомпенсированное обезвоживание (потери более 10% массы тела).

В продромальном периоде, который иногда продолжается 1–1,5 суток, пациентов беспокоят недомогание, головная боль, общая слабость (60% пациентов), головокружение (20% пациентов), легкий озноб (30% пациентов), повышение температуры тела до 37,1–38 градусов (10% пациентов). В ряде

случаев в продроме преобладали вегетативно-сосудистые расстройства, потливость, сердцебиение и похолодание конечностей, у отдельных пациентов наблюдаются кратковременные обмороки. Чаще всего последние бывают вызваны ортостатическим коллапсом вследствие значительного скопления жидкости в просвете кишечника, но еще не приведшего к поносу.

Дегидратация I степени - встречается наиболее часто (50-60% пациентов), происходит потеря жидкости в пределах 3% массы тела. Регистрируется главным образом в середине и в конце эпидемической вспышки.

Нередко у пациентов с этой степенью дегидратации заболеванию предшествует продромальный период. В большинстве случаев первым симптомом заболевания бывает появление разжиженного стула который у 69-70% пациентов становится водянистым, а у остальных кашицеобразным или даже оформленным. Как правило, стул у 2/3 пациентов не бывает чаще 3 раз в сутки. Однако даже в тех случаях, когда он был более частым (до 10 раз в сутки), испражнения бывают необильными. Рвота имеет место у 40-45% пациентов при дегидратации I степени, и только у 1/3 из них она повторяется более 3 раз. Кожные покровы у таких пациентов остаются влажными, обычной окраски. Цианоз губ встречается лишь у 5% пациентов. В 2/3 случаев отмечается сухость слизистой оболочки рта, пациентов беспокоит жажда, язык сухой обложен серым налетом. При своевременном проведении водно-солевой и антибактериальной терапии обезвоживание не прогрессирует.

Дегидратация II степени - регистрируется у 18-20% пациентов. Исходные потери жидкости достигают в объеме 4-6% массы тела. Заболевание у таких пациентов начинается, как правило, остро (80-82%) с появлением жидкого стула, который очень быстро становится водянистым и в 50% случаев напоминает рисовый отвар. Необходимо отметить, что частота дефекаций сама по себе не определяет выраженность обезвоживания. У 50-55% пациентов дегидратация II степени развивается после 4-10 дефекаций, и только у 20% частота стула достигает 15-20. Обезвоживание у этих пациентов объясняется большим объемом потерь при каждой дефекации, а также рано присоединяющейся обильной и повторной рвотой. Рвота наступает произвольно, рвотные массы быстро становятся водянистыми, часто напоминают рисовый отвар, она наблюдается у 65-70% пациентов и в половине случаев бывает более частой, изнурительной, а у 10-12 процентов пациентов повторяется более 10 раз. Часто обезвоживание развивается столь стремительно, что его начальные стадии уловить бывает невозможно.

Дегидратация III степени. Клиническая симптоматика и лабораторные изменения, свойственные этой форме холеры, встречаются при потере жидкости, равной 7-9 процентам массы тела пациента. Такая степень дегидратации регистрируется не часто - у 8,2% пациентов. Отчасти это объясняется весьма сходной клинической симптоматикой при III и IV степенях дегидратации. От двух начальных степеней, дегидратация III степени отличается наличием всего симптомокомплекса обезвоживания и состоянием неустойчивой компенсации. В то же время от IV степени дегидратации (алгид) она отличается отсутствием вторичных изменений важнейших систем организма

и вследствие этого возможностью более быстрой компенсации эксикоза и электролитного дефицита. У подавляющего большинства пациентов заболевание развивается быстро и у 2/3 из них дегидратация III степени развивается уже через 10-12 часов от начала заболевания. Водянистый характер испражнений и большая частота дефекаций уже с первых часов заболевания являются отличительными особенностями данной формы.

Быстро развивается слабость, которая часто сменяется адинамией. Пациентов беспокоит неутолимая жажда, нередко они становятся возбужденными, раздражительными, жалуются на тянущие боли и судороги в мышцах, чаще в икроножных. Сознание, как правило, сохранено, состояние протрации при этой степени обезвоживания не встречается.

У данных пациентов в полной мере выражены все симптомы эксикоза, цианоз кожных покровов, судороги. Судорожные приступы становятся все более продолжительными, сопровождаются болями, охватывают несколько мышечных групп конечностей. Температура у 1/3 пациентов достигает субнормальных цифр.

Облик больного значительно изменяется, заостряются черты лица, западают глазные яблоки, нередко они окружены кругами цианотичной окраски (симптом «темных очков»). Снижение тургора кожи наблюдается у подавляющего числа пациентов. В отличие от II степени дегидратации, у пациентов с III степенью дегидратации кожная складка расправляется более медленно, и нередко наблюдается морщинистость и складчатость кожи. Сухость слизистых полости рта резко выражена, саливация угнетена, губы пересохшие. Иногда наблюдается сухость конъюнктив. Голос значительно изменен и ослаблен. Для III степени дегидратации наиболее характерна речь шепотом, охриплость и появление сиплого голоса.

Циркуляторные нарушения проявляются тахикардией, ослаблением пульса, гипотонией. У 15% наблюдаются обмороки.

Судороги мышц при дегидратации III степени почти никогда не распространяются на мышцы туловища, диафрагму, генерализация их отмечается лишь в пределах мышц конечностей.

Дегидратация IV степени (декомпенсированное обезвоживание) соответствует тяжелой форме холеры - алгидной, развивается при потере жидкости более 10% массы тела.

На первый план выступают симптомы эксикоза, такие как судороги, снижение тургора кожи, значительная сухость слизистых, гипотермия, отсутствие периферического пульса и артериального давления, тахипное, анурия, афония.

Кожные покровы холодны на ощупь и покрыты потом. Цианоз интенсивный и нередко кисти рук и особенно ногтевые ложа, кончик носа, ушные раковины, губы, маргинальные края век приобретают фиолетовую или почти черную окраску. Кожные покровы предплечий, стоп, голеней и туловища также становятся цианотичными, чаще с сероватым оттенком. Лицо пациента осунувшееся, черты лица заострены, глаза запавшие, появляются синюшные круги под глазами (симптом "темных очков"), глазные яблоки повернуты

кверху, щеки вваливаются, резко выступают вперед нос, подбородок, скулы - *Facies cholericæ*. Лицо выражает страдание. Весь облик больного молит о помощи.

При судорогах пальцев и кистей наблюдается спазм в виде "руки акушера". В зависимости от преобладания тонуса сгибателей или разгибателей голени наблюдается поза в виде "конской стопы" или напротив, стопа застывает в резко разогнутом положении. Судороги распространяются на мышцы живота, что иногда приводит к болевым ощущениям и напряжению брюшного пресса. В результате тонических сокращений мышц спины и шеи голова у пациента запрокидывается. Особенно характерны судорожные сокращения диафрагмы, которые носят клонический характер и вызывают мучительную икоту. Температура уменьшается до 34,5°C. Кожа теряет эластичность, наблюдается самопроизвольное сморщивание лица, живота и конечностей. Особенно характерна морщинистость кистей рук - "руки прачек", которая наблюдается у 40-45 процентов пациентов IV степени дегидратации. Кожная складка иногда не расправляется в течение часа.

Во время эпидемического подъема диагноз холеры при наличии характерных проявлений болезни трудностей не представляет и устанавливается на основании лишь клинических симптомов.

Диагноз первых случаев холеры в местности, где ее раньше не было, должен быть обязательно подтвержден бактериологически. Основным методом лабораторной диагностики холеры - бактериологическое исследование с целью выделения возбудителя. Серологические методы имеют вспомогательное значение и могут применяться в основном для ретроспективной диагностики. Для бактериологического исследования берут испражнения и рвотные массы. При невозможности доставить материал в лабораторию в первые 3 часа после взятия используют среды-консерванты (щелочная пептонная вода и др.). Материал собирают в индивидуальные отмытые от дезинфицирующих растворов судна, на дно которых помещают меньший по размерам, обеззараженный кипячением, сосуд или листы пергаментной бумаги. Выделения (10-20 мл) с помощью металлических обеззараженных ложек собирают в стерильные стеклянные банки или пробирки, закрываемые плотной пробкой. Для активного взятия материала используют ректальные ватные тампоны, трубки.

При обследовании реконвалесцентов и здоровых лиц, контактировавших с источниками инфекции, предварительно дают солевое слабительное (20-30 г магния сульфата). При пересылке материал укладывают в металлическую тару и перевозят в специальном транспорте с сопровождающим. Каждый образец снабжают этикеткой, на которой указывают имя и фамилию пациента, название образца, место и время взятия, предполагаемый диагноз и фамилию забравшего материал.

В лаборатории материал засевают на жидкие и плотные питательные среды для выделения и идентификации чистой культуры. Положительный ответ дают через 12-36 ч; отрицательный - через 12-24 ч. Для серологических исследований используют реакцию агглютинации и определение титра ви-



риоцидных антител. Лучше исследовать парные сыворотки, взятые с интервалом 6-8 дней. Из ускоренных методов лабораторной диагностики холеры используют методы иммунофлуоресценции, иммобилизации, микроагглютинации в фазовом контрасте, РНГА.

Обязательная госпитализация пациентов. Основу лечения холеры составляет патогенетическая терапия - регидратация. Пациенты с холерой не нуждаются в специальной диете, и после прекращения рвоты должны получать обычную пищу. Проведение регидратации осуществляется в два этапа. I этап – регидратационный. Основная задача этого этапа - восполнение имеющегося дефицита воды и электролитов на основе признаков дегидратации. II этап – поддерживающий. Задача этого этапа - компенсация продолжающихся потерь жидкости и электролитов вследствие продолжающейся диареи для профилактики возвращения дегидратации.

При легких и средней тяжести формах болезни (дегидратация I-II и частично III степени при отсутствии рвоты), которые составляют большинство пациентов, как у детей, так и у взрослых предпочтительным является метод оральной регидратации с использованием глюкозо-солевой смеси.

Изучение всасывания воды в кишечнике четко показывает, что хотя всасывание натрия в кишечнике задерживается во время индуцированной токсином секреторной диареи за счет целого ряда механизмов, но транспортный механизм всасывания натрия с помощью глюкозы не изменяется, даже у пациентов с тяжело протекающей холерой. Кроме этого, цитрат (или бикарбонат) и калий во время диареи всасываются независимо от глюкозы, а всасывание цитрата (или бикарбоната), по-видимому, улучшает всасывание натрия и хлоридов. Многочисленные клинические исследования показывают, что водные и электролитные потери, связанные с холерой и другими острыми диареями, можно адекватно заменить оральным путем, используя глюкозо-электролитные растворы оптимальной концентрации. Для оптимального всасывания при оральном введении электролитов в воде необходимо выполнить несколько требований:

- 1) концентрация глюкозы должна быть 20-30 г (111-165 ммоль.) на литр, для того чтобы получить максимальное всасывание воды и натрия. Увеличение концентрации может индуцировать осмотическую диарею, т.к. невсосавшаяся глюкоза ферментируется бактериями, продуцирующими осмотически активные продукты. Малая концентрация может быть причиной неполного всасывания воды и натрия;

- 2) чем ближе концентрация натрия в растворе к концентрации натрия в плазме, тем быстрее и полнее он всасывается;

- 3) соотношение концентраций натрия и глюкозы должно быть от 1:1 до 1:1,4;

- 4) потери калия при острой диарее бывают самые большие у младенцев (особенно большие при недостаточном питании детей). Концентрация калия 20 ммоль на литр хорошо переносится и достаточна для заместительной терапии;

5) концентрация цитрата 10 ммоль на литр или концентрация бикарбонатов 30 ммоль на литр оптимальны для коррекции ацидоза при диарейной дегидратации. ВОЗ рекомендует использовать тринатрий цитрат, дигидрат вместо натрия бикарбоната в качестве основы, так как использование первого приводит к образованию продуктов с большим периодом полужизни.

Холерный вибрион не способен к инвазии клеток эпителия, потеря жидкости связана только с действием токсина, вызывающего развитие секреторной диареи, сопровождающейся значительными потерями жидкости и электролитов в относительно короткий промежуток времени, что приводит к выраженной дегидратации, обуславливает тяжесть и исход заболевания. В связи с этим антибактериальная терапия не является ведущей в лечении холеры, так как она лишь косвенно влияет на основной механизм развития диареи. Тем не менее антибиотики при холере являются абсолютно показанными вне зависимости от тяжести заболевания. Так как они, во – первых, влияют на выделение вибриона с фекалиями, во-вторых сокращают длительность периода диареи.

При лечении пациентов с холерой не теряют значения традиционно используемые антибиотики, такие как тетрациклины, ко-тримоксазол, нитрофураны. Традиционно доксициклин назначается по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5-7 дней. В последнее время существует указание на эффективность более коротких курсов антибактериальной терапии при этом доксициклин назначается в дозе 0,3 г однократно. При наличии резистентности к традиционным препаратам, что регистрируется достаточно редко, можно использовать ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (считается достаточно эффективным сокращение курса терапии до 1 дня). У детей младше 5 лет назначают триметоприм/сульфаметоксазол 5/25 мг/кг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Однако следует учитывать, что к триметоприм/сульфаметоксазолу и фуразолидону устойчивость холерного вибриона отмечается наиболее часто.

С целью профилактики холеры и снижения смертности от этой болезни применяется многосторонний подход, сочетающий эпиднадзор, мероприятия по улучшению водоснабжения, санитарии и гигиены, мобилизацию общественности, лечение и применение оральных вакцины.

Основой профилактики являются противоэпидемические мероприятия по выявлению и ликвидации очага холеры:

- наложение карантина;
- выявление и изоляция лиц (5 суток), соприкасавшихся с инфицированными людьми и объектами внешней среды;
- лечение пациентов с холерой и вибрионосителей;
- профилактическое лечение;
- текущая и заключительная дезинфекция.

В настоящее время созданы три пероральные вакцины против холеры, прошедшие предварительную оценку ВОЗ: Dukoral®, Shanchol™ и Evichol-Plus®.<sup>5</sup> С целью обеспечения полной защиты от болезни все упомянутые вакцины применяются в двухдозовом режиме (интервал между приемами

каждой дозы должен составлять не менее двух недель), что обеспечивает защиту от холеры в течение двух лет.

### 10.2.3. Сибирская язва

Сибирская язва - острое инфекционное заболевание из группы зоонозов, характеризующееся лихорадкой, поражением лимфатического аппарата, интоксикацией, протекает в виде кожной, редко кишечной, легочной и септической форм.

Возбудитель сибирской язвы – сибиреязвенная палочка (*Bacillus anthracis*) принадлежит к семейству *Bacillaceae*, роду *Bacillus*. Это неподвижная, грамположительная палочка, которая может находиться в двух формах – вегетативной и споровой. Вегетативные формы сибирской язвы являются малоустойчивыми: они не выдерживают длительного нагревания и погибают при температуре 55°C в течение 40 мин, при 60°C – в течение 15 мин, при 75°C – за 1 мин. При температуре –24°C сохраняют свою жизнеспособность до 12 дней.

Споры возбудителя сибирской язвы отличаются высокой устойчивостью: гибнут при действии пара под давлением при температуре 110°C в течение 5 мин, в сухожаровом шкафу при 120–140°C – в течение 2–3 ч, при воздействии прямого солнечного света погибают через 20 и более дней, не разрушаются при кипячении в течение 60 мин. В высушенном состоянии они сохраняются свыше 40 лет. Высокая устойчивость спор возбудителя сибирской язвы обуславливает их длительное сохранение во внешней среде. В 5% растворе фенола споры погибают через 40 мин, в 5% растворе лизола – в течение 6 дней, в 10% растворе хлорамина – через 14 ч, в осветленном растворе хлорной извести, содержащем 5% активного хлора, – через 1 час.

У сибиреязвенной палочки обнаружено два фактора агрессии – капсула и экзотоксин. Капсула обладает только антифагоцитарным действием. Капсульные формы бацилл характерны для патогенных штаммов возбудителя и обычно обнаруживаются в организме больных и свежих трупах. Сибиреязвенный экзотоксин состоит из двух факторов – воспалительного (он же протективный антиген) и летального. Токсин обладает иммунодепрессивными свойствами и играет ведущую роль в патогенезе сибиреязвенной инфекции и формировании специфического иммунитета.

Источником инфекции для человека являются больные животные. Наиболее восприимчивы к сибирской язве козы, овцы, коровы, буйволы, верблюды, лошади, ослы, олени и травоядные дикие животные. Заболевание в большинстве случаев протекает у них как острая септикопиемия с летальностью 75–100%. Менее восприимчивы свиньи. Собаки, кошки и дикие хищные животные редко болеют сибирской язвой. Больные животные заразны в течение всего периода болезни, выделяя возбудителя во внешнюю среду с мочой, калом, кровавистой мокротой. После их гибели заразными являются все органы и ткани, в том числе шкуры, шерсть, рога, копыта, кровь. Труп павшего от сибирской язвы и не вскрытого животного заразен в течение 7 суток. При

закапывании трупов животных вегетативные формы сибирской язвы начинают образовывать споры, которые сохраняются в почве в жизнеспособном состоянии десятки лет (до 100).

Пути передачи сибиреязвенной инфекции – контактный (от источника инфекции через факторы передачи – мясо, кожу, вещи, предметы обихода), а также аэрогенный (воздушно-пылевой) и алиментарный. Факторами передачи являются мясопродукты и сырье (кожа, шерсть, щетина, кости). Резервуаром возбудителя сибирской язвы в природе служит инфицированная почва.

В подавляющем большинстве случаев заражение человека сибирской язвой возникает в результате внедрения возбудителя через поврежденную кожу при убое и разделке туш больных животных. Восприимчивость людей относительно невысокая при заражении через поврежденные кожные покровы (заболевает около 20% лиц, имеющих риск заражения) и всеобщая при воздушно-пылевом пути передачи.

Попавшие в организм через входные ворота (поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки дыхательного и пищеварительного тракта) споры возбудителя сибирской язвы захватываются фагоцитами, вместе с ними мигрируют по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы, где обнаруживаются уже через 3–4 часа после инфицирования. В лимфатических узлах споры прорастают в вегетативные клетки, которые интенсивно размножаются с образованием капсулы, обладающей антифагоцитарной активностью (стимулирует апоптоз макрофагов). Вегетативные клетки микроба при размножении выделяют экзотоксин, который через лимфатическую систему поступает в кровь, вызывая явления интоксикации. В месте внедрения токсин, связанный с липидной оболочкой возбудителя, обуславливает местное поражение ткани и развитие отека – одного из основных признаков кожной формы болезни. При этом в местах размножения сибиреязвенного возбудителя (кожа, слизистые, лимфатические узлы) наблюдаются явления выраженного серозно-геморрагического воспаления с геморрагическим пропитыванием тканей и последующим формированием коагуляционного некроза.

При недостаточности барьерной функции лимфоузлов возникает прорыв инфекции в кровь и диссеминация процесса, сопровождающаяся высокой концентрацией возбудителя и токсина в крови, что, как правило, приводит к развитию инфекционно-токсического шока. Гемодинамические нарушения при этом представлены резким полнокровием вен и капилляров, стазом и тромбозом капилляров, явлениями некробиоза в тканях и органах (легкие, желудок, кишечник, сердце, мозговые оболочки, почки, брыжеечные лимфоузлы).

Диссеминированный процесс чаще развивается в тех случаях, когда входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути, глотка или пищевод, где развитые лимфатическая и кровеносная системы позволяют возбудителю быстро прорываться в кровяное русло. Частично замкнутая лимфатическая система легких способствует преимущественному их поражению, основной механизм которого – повреждение эндотелия, возникающее в результате активации нейтрофилов, прилипающих к эндотелиальной по-

верхности и освобождающих медиаторы воспаления. На этом фоне легко развивается микроэмболизация капилляров, а активированные нейтрофилы мигрируют через сосудистый эндотелий в интерстиций. Вода, электролиты, альбумин также проходят в ткани, нарушая газообменную функцию легких.

При алиментарном пути заражения местные нарушения микроциркуляции в желудочно-кишечном тракте ведут к развитию патологической проницаемости слизистой оболочки кишечника, транслокации бактерий и токсинов в мезентериальные лимфатические сосуды, портальную систему, а затем в систему общей циркуляции, обуславливая развитие генерализованного процесса.

Карбункулезная форма начинается с появления на коже в месте внедрения возбудителя красного зудящего пятнышка, похожего на укус насекомых (1-3 мм в диаметре). В течение суток зуд усиливается, а пятнышко последовательно трансформируется в папулу медно-красного цвета (диаметром 2-5 мм), а затем – в пузырек, наполненный серозным или геморрагическим содержимым (везикулу). При расчесывании и повреждении пузырька, а также самопроизвольно он вскрывается, содержимое подсыхает, и на его месте образуется язвочка с четким плотным дном. Характерным для сибиреязвенного поражения кожи является абсолютное отсутствие болезненности в зоне некроза и вокруг него даже при уколе иглой.

Эдематозная форма встречается относительно редко, процесс при этом преимущественно локализуется на лице и шее. Особенность этой формы заключается в развитии больших отеков без наличия видимого карбункула. Буллезная форма сибирской язвы встречается редко. У пациентов в месте входных ворот образуются пузыри, наполненные геморрагической жидкостью. Эризипеловидная (рожистоподобная) форма по своему клиническому течению напоминает буллезную рожу: на фоне выраженного безболезненного отека формируются многочисленные пузыри, наполненные серозным содержимым.

Легочная форма болезни возникает как результат диссеминации возбудителя при кожной форме болезни или как результат ингаляционного заражения. Кишечная форма возникает при алиментарном заражении (при употреблении инфицированного мяса). Менингоэнцефалитическая форма может быть первичным проявлением болезни или вариантом генерализованного процесса. Глоточная форма сибирской язвы напоминает дифтерию ротоглотки или язвенно-некротическую ангину.

При кожной форме сибирской язвы исследуют содержимое везикул, карбункулов, отделяемое язвы или отторгнутый струп. Перед взятием материала у постели пациента (желательно до начала антибактериальной терапии) необходимо осторожно очистить спиртом кожу вокруг пораженного места и поверхность карбункула. Венозную кровь засевают на питательную среду (агар или бульон Хоттингера) в объеме 1–2 капли. Также делают два тонких мазка на предметных стеклах.

Кожная аллергическая проба с антраксином может быть положительной уже с первых дней заболевания, а у подавляющего числа пациентов – с конца первой недели заболевания.

Все пациенты с сибирской язвой, независимо от клинической формы, а также подозрительные на это заболевание подлежат госпитализации в инфекционные отделения больниц в отдельные палаты. Палата подлежит ежедневной влажной дезинфекции раствором сулемы (1:500) в смеси с 3% раствором фенола. перевязочный материал сжигают. Все выделения пациентов дезинфицируют.

В основе терапии сибирской язвы - назначение антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, макролиды, фторхинолоны) в сочетании с противосибиреязвенным иммуноглобулином (таблица 85). В последние годы описаны штаммы сибирской язвы, резистентные к пенициллину. В лабораторных условиях выявлена также устойчивость *B. anthracis* к ко-тримоксазолу, цефуроксиму, цефотаксиму, азтреонаму и цефтазидиму.

Таблица 85. Принципы антибактериальной химиотерапии при сибирской язве

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<b>Сибирская язва</b> <i>Bacillus anthracis</i>	<u>Кожная форма</u> Ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7-10 дней.	Пенициллин 1000000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно до исчезновения отека в области язвы, затем ампициллин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки или оксациллин 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7-10 дней.
	<u>Легочная и септическая форма</u> Пенициллин 5000000 ЕД внутривенно 4 раза в сутки до купирования симптомов болезни	

При кожных формах сибирской язвы пациентам с легким течением заболевания (незначительный отек в месте входных ворот, отсутствие тенденции к быстрому увеличению размеров карбункула, минимальная интоксикация) пенициллин вводят по 3–8 млн. ЕД в сутки в течение 7–10 дней. Клинический эффект при легкой форме сибирской язвы наступает спустя 24–48 часов. При средней тяжести и тяжелой формах (выраженный отек, обширная зона некроза кожи с обильным серозным или геморрагическим отделяемым из пузырей, выраженные явления интоксикации) доза пенициллина должна быть увеличена до 7–12 млн. ЕД в сутки при 6–8-кратном введении. Первую дозу (1 млн. ЕД) обычно вводят внутривенно. Продолжительность курса зависит от терапевтического эффекта, но должна быть не менее 7–10 суток.

При генерализованных формах дозу пенициллина увеличивают до 16–20 млн. ЕД. При непереносимости пенициллина либо отсутствии эффекта от его назначения можно использовать левомицетин (0,5 г 4 раза в сутки 7-10 дней),

тетрациклин (0,5 г 4 раза в сутки, 7-10 дней), доксициклин (в первый день 0,2 г 4 раза в день, в дальнейшем – по 0,1 г 4 раза в день).

В последнее время для этиотропной терапии сибирской язвы предлагают использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в день).

Имеется информация, что применение сочетанной антибиотикотерапии, в частности, внутривенное введение ципрофлоксацина, рифампицина и клиндамицина у 10 служащих США, заболевших сибирской язвой, у 6 пациентов оказало положительный эффект при специфической сибиреязвенной пневмонии (на ранней стадии болезни). При генерализованных формах болезни прогноз всегда остается сомнительным даже при адекватном лечении.

Противосибиреязвенный иммуноглобулин вводят внутримышечно однократно, сразу же по установлении диагноза, в суточных дозах, определяемых тяжестью течения заболевания: при легкой форме – 20 мл, средней тяжести – 30–40 мл и тяжелой – 60–80 мл. При крайне тяжелой форме и сепсисе противосибиреязвенный иммуноглобулин вводят без определения чувствительности «под прикрытием» внутривенного введения преднизолона (90–120 мг). Иммуноглобулин вводят внутримышечно через 30 мин после введения преднизолона в теплом виде (36°C).

Кожные проявления сибирской язвы лечатся открытым способом без наложения каких-либо повязок.

При тяжелой форме сибирской язвы и сибиреязвенном сепсисе с выраженными явлениями интоксикации и развитием инфекционно-токсического шока показана инфузионная терапия с применением препаратов гемодинамического и дезинтоксикационного действия: реополиглюкина, альбумина. Объем вводимой жидкости определяется на основании показателей водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния. Назначается глюкокортикостероидная терапия (до 40–80 мг преднизолона в сутки). Показаны средства, улучшающие реологические свойства крови (пентоксифиллин 2 мг/кг/сут, гепарин 50–100 ЕД/кг/сут), ингибиторы протеолитических ферментов (контрикал 1000 ЕД/кг/сут), поляризующая смесь (10% раствор глюкозы 400 мл, инсулин 10 ЕД, 7,5% раствор хлористого калия). При критическом снижении артериального давления показан допамин. Проводят также оксигенотерапию, применяют методы экстракорпоральной детоксикации.

Выписка пациентов с кожной формой сибирской язвы возможна после отпадения струпа, эпителизации и рубцевании язв. При септической форме выписку проводят после клинического выздоровления.

Основой профилактики сибирской язвы является ликвидация заболеваний среди сельскохозяйственных животных. Для дезинфекции меховых изделий и шерсти необходимо применять пароформалиновый способ камерной дезинфекции. За лицами, контактировавшими с больными животными или другим инфицированным биологическим материалом, устанавливается медицинское наблюдение в течение 14 суток. Трупы умерших от сибирской язвы хоронят в цинковых гробах или покрывают полотном, смоченным 2% раствором хлорамина, после чего укладывают слой опилок, обильно смоченных 25% раствором хлорной извести. Возможно проведение химиопрофи-

лактики ципрофлоксацином по 0,5 г или доксициклином по 0,1 г 1 раз в день в течение 4 недель. Специфическая профилактика проводится сухой живой вакциной.

#### **10.2.4. Желтая лихорадка**

Лихорадка желтая - зоонозная природно-антропургическая особо опасная карантинная вирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется двухфазным течением, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением почек и печени; относится к карантинным (конвенционным) болезням.

Возбудитель - РНК-содержащий вирус из семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*, арбовирус антигенной группы В. Имеет антигенное родство с вирусами энцефалита японского, энцефалита Сент Луис. Патогенен для обезьян, белых мышей, морских свинок. Культивируется в развивающемся курином эмбрионе и культурах тканей. Длительно (более года) сохраняется в замороженном состоянии и при высушивании, но при 60<sup>0</sup>С инактивируется в течение 10 минут, неустойчив при рН 3-5, быстро инактивируется ультрафиолетовыми лучами, эфиром, детергентами, хлорсодержащими дезинфектантами в обычных концентрациях.

Переносчики возбудителя человека в городских очагах - комары *Aedes aegypti*, в джунглях - некоторые другие представители этого рода. Изредка реализуется контактный путь передачи при попадании капелек загрязненной вирусом крови на поврежденную кожу.

Естественная восприимчивость людей высокая, постинфекционный иммунитет стойкий (до 6 лет и более).

Болезнь эндемична на обширных территориях Южной Америки, Центральной, Западной и Южной Африки в зоне дождевых тропических лесов. Вспышки завозного происхождения регистрировались в странах Средиземноморского бассейна. Существует две эпидемиологические формы желтой лихорадки - зоонозная (джунглевая, сельская, природно-очаговая, где резервуар возбудителя - обезьяны) и антропонозная (городская, где резервуар возбудителя - человек). Зоонозной формой чаще заболевают взрослые мужчины, работающие на природно-очаговых территориях, и лица, приезжающие в эти местности, антропонозной - жители тех мест, где обитают комары - переносчики возбудителя. Заболеваемость возрастает сразу после периода дождей, когда максимально увеличивается популяция комаров.

В организм человека вирус попадает при укусе комара, из места внедрения он лимфогенно заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение. Спустя несколько дней вирус попадает в кровь и гематогенно заносится в различные ткани и органы (печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг, почки, сердце), приводя к их поражению. Возникает тромбгеморрагический синдром, проявляющийся в виде кровоизлияний в различные органы. Вирусемия продолжается в течение 3-5 дней.



После перенесенной болезни развивается иммунитет, сохраняющийся в течение 6-8 лет.

Продолжительность инкубационного периода 3-6 дней.

Заболевание может протекать тяжело или в бессимптомной форме. Клинически выраженное заболевание начинается остро, температура повышается до 39-40<sup>0</sup>С, сохраняясь 3-4 дня, и повторяется вновь спустя сутки-двое. На 3-4-й день болезни возникают желтуха, носовые кровотечения, кровоточивость десен, появляется примесь крови в рвотных массах и фекалиях, увеличиваются и становятся болезненными печень и селезенка. Летальность составляет 5-10%, но может повышаться до 25-40%.

Диагноз основывается на данных эпиданамнеза, анализе клинической картины заболевания, данных гистологического исследования биоптатов печени и лабораторных методов исследования.

В анализе крови находят лейкопению, нейтропению, повышение содержания билирубина, остаточного азота, активности печеночных аминоксифераз, в ОАМ – белок, цилиндры.

Серологические методы диагностики: РСК, реакция агглютинации, РТГА, реакция подавления бляшкообразования парными сыворотками, ИФА.

Вирусологическое исследование: выделение вируса из крови методом инокуляции материала на культуру клеток москитов.

Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия.

Неспецифическая профилактика: профилактические мероприятия направлены на предупреждение заноса возбудителя из-за рубежа и строятся на основе Международных медико-санитарных правил и Правил по санитарной охране территории. На эндемичных территориях уничтожают комаров и места их вышлода, защищают от них помещения и используют индивидуальные средства защиты. Обязательна госпитализация и изоляция заболевших.

Специфическая профилактика: проводится однократная иммунизация лиц, проживающих на эндемичных территориях или намеривающихся посетить их, с ревакцинацией через 10 лет. При этом выдается Международное свидетельство о вакцинации или ревакцинации против желтой лихорадки.

### **10.2.5. Лихорадка Марбург**

Марбургская вирусная болезнь - относительно недавно зарегистрированная геморрагическая лихорадка, резервуар которой остается до конца не изученным.

Марбургская вирусная болезнь была обнаружена впервые во время вспышки в Европе в 1967 году, когда в Марбурге и Франкфурте (Германия), а также Белграде (Югославия) был зарегистрирован 31 случай заболевания. В последующем случаи заболевания Марбургской вирусной болезнью регистрировались только на Африканском континенте.

Вирус Марбурга был впервые выделен во время эпидемии 1967 года в Европе и отнесен к семейству Filoviridae. Данный вирус отличается плеоморфизмом и способен принимать самую разнообразную форму, однако ос-

новой инфекционной единицей является палочкообразный вирус – 750 нм длиной и 80 нм в диаметре, с центральным ядром 50 нм в диаметре, содержащим однонитевой РНК- геном. Вирусный геном неинфекционен в отсутствии других белков.

Во время вспышек Марбургской вирусной болезни в странах Африки было установлено, что источником инфекции были узконосые обезьяны *Cercopithecus*. В тоже время до настоящего времени нет убедительных доказательств, что африканские зеленые мартышки или другие млекопитающие, а также насекомые являются резервуаром инфекции. Кроме того, исследования показали, что данная инфекция может передаваться от человека к человеку. Передача инфекции от человека к человеку происходит в результате тесного контакта с инфицированным больным через инфицированные жидкости и секреты или при половом контакте. Вирус Марбурга выделяется из спермы в течении двух месяцев после первичной инфекции. Нет доказательств передачи вируса Марбурга у человека воздушно-капельным путем, через предметы обихода или просто при случайных контактах. Необходимо учитывать возможность внутрибольничного распространения заболевания, поскольку в стационарах всегда есть возможность тесного контакта с инфекционным материалом.

Никакие группы или факторы риска первичного инфицирования вирусом Марбурга неизвестны.

Вирус проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки ротовой полости, глаз и гематогенно разносится в различные органы (печень, селезенка, легкие, костный мозг, яички и др.), где и происходит его размножение. На месте ворот инфекции видимых изменений не отмечается. Из организма вирус выделяется с кровью, спермой (в крови и сперме вирус обнаруживают в течение 12 нед), мочой, носоглоточным отделяемым. Развитие геморрагического диатеза, как полагают, является результатом тромбоцитопении.

Инкубационный период Марбургской вирусной болезни составляет 3-9 дней. Инфекция начинается остро, с озноба и быстрого подъема температуры, сопровождающегося сильной головной болью, болями в спине, генерализованными болями в мышцах и суставах и общим недомоганием. В ряде случаев могут отмечаться абдоминальные боли и тошнота, которые обычно начинаются на третий день заболевания. Стул у таких пациентов становится водянистым и может содержать слизь и кровь. У некоторых пациентов развивается профузная диарея, продолжающаяся несколько дней и приводящая к дегидратации.

На 3-8 день болезни на коже туловища появляется эритематозная макуло-папулезная сыпь, которая быстро распространяется на другие части тела, становясь в конце концов сливной. Сыпь бледнеет через 3-4 дня, после чего отмечается мелкое шелушение.

С первых дней болезни зев гиперемирован, на мягком небе появляется энантема. У половины больных развивается конъюнктивит, появляется светобоязнь.

Лихорадка достигает максимума спустя 3-4 дня и поддерживается на высоком уровне не менее 7 дней, перед тем как разрешиться лизисом. Продолжительность фебрильной фазы колеблется от 10 до 20 дней (в среднем 14-16 дней). У некоторых больных может иметь место повторный подъем температуры. На 4-5 день от начала заболевания состояние больного обычно становится критическим, с крайней сонливостью и изменениями со стороны психики. Для многих характерны угрюмость, негативные или агрессивные бихевиоральные проявления. У некоторых пациентов появляются судорги, другие жалуются на парестезии.

Примерно у половины лиц, страдающих Марбургской вирусной болезнью, отмечаются спонтанные кровотечения, особенно частые в местах инъекций.

У большинства пациентов можно выявить гепатоцеллюлярные поражения, но явная желтуха встречается нечасто. У некоторых больных Марбургской вирусной болезнью повышается уровень сывороточной амилазы, что свидетельствует о вовлечении в процесс поджелудочной железы. Практически у всех больных развивается миокардит. У многих пациентов наблюдается протеинурия и олигоурия, при большинстве летальных случаев развивается почечная недостаточность.

Смерть, если она наступает, приходится обычно на 8-17 день, чаще на 8-9 день. У тех, кто остается в живых, период выздоровления носит затяжной характер и сопровождается потерей аппетита и массы тела, сильной усталостью и выпадением волос. У ряда пациентов отмечаются проблемы психологического порядка. У некоторых наблюдаются атрофия яичек, увеиты.

Уровень смертности при Марбургской вирусной болезни составляет 20-30%.

Диагностика проводится на основании эпидемиологического анамнеза и клинических данных. Дифференциальная диагностика с другими геморрагическими лихорадками затруднена без лабораторного исследования.

Универсальной линией клеток для проведения вирусологической диагностики является Vero. Материалом для инокуляции служит кровь, сыворотка, ткани (биопсийные и секционные) и материалы из выпотов, секретов и экскретов.

С целью серологической диагностики проводится непрямая иммунофлуоресценция. Быстрым методом лабораторной диагностики является обнаружение IgM-антител.

Для лечения пациентов применяется интерферон, однако данный метод не оказывает существенного влияния на исход заболевания.

Главным образом терапевтические мероприятия направлены на облегчение симптоматики и поддержание водно-электролитного баланса. Проводятся мероприятия, направленные на компенсирование кровопотери путем введения кровяных пластинок, свежезамороженной плазмы и концентратов факторов свертывания. При развитии почечной недостаточности проводится перитонеальный диализ.

При подозрении на Марбургскую вирусную болезнь пациент госпитализируется в инфекционную больницу (отделение) в бокс с обеспечением герметических условий и отключением вытяжной вентиляции. Транспортировка пациентов в стационар осуществляется в соответствии с требованиями противоэпидемического режима (как при легочной форме чумы). Медицинскую помощь оказывает специально обученный персонал в защитной одежде I типа с соблюдением правил противоэпидемического режима. Транспортное средство, доставившее больного, подлежит дератизации, дезинфекции и дезинсекции.

Лица, находившиеся в контакте с пациентом (подозрительным), изолируются в герметизированном помещении с отключением вытяжной вентиляции на 21 день.

Неспецифическая профилактика: проводится с учетом того, что данное заболевание является особо опасным, причем передается воздушно-капельным и контактным путями. При подозрении на Марбургскую вирусную болезнь больной госпитализируется в инфекционную больницу (отделение) в бокс с обеспечением герметических условий и отключением вытяжной вентиляции (желательно наличие системы автономного жизнеобеспечения). Транспортировка больного в стационар осуществляется в соответствии с требованиями противоэпидемического режима (как при легочной форме чумы). Медицинскую помощь оказывает специально обученный персонал в защитной одежде I типа с соблюдением правил противоэпидемического режима. Транспортное средство, доставившее больного, подлежит дезинфекции и дезинсекции.

Лица, находившиеся в контакте с больным (подозрительным), изолируются в герметизированном помещении с отключением вытяжной вентиляции на 21 день.

Специфическая профилактика: не разработана.

#### **10.2.6. Лихорадка Эбола**

Вирусная болезнь Эбола впервые была описана в 1976 году во время вспышки высоковирулентной геморрагической лихорадки в Судане. В этом же году был выделен и охарактеризован вирус Эбола. В последующие годы на территории Африканского континента неоднократно наблюдались эпидемические подъемы этого заболевания.

Так же как и вирус Марбурга, вирус Эбола относится к семейству *Filoviridae*, плеоморфен, около 900 нм длиной, 80 нм в диаметре, имеет центральное ядро, содержащее однонитевой РНК-геном.

В настоящее время считается, что естественными хозяевами вируса Эбола являются фруктовые летучие мыши семейства *Pteropodidae*. Вирус Эбола попадает в популяцию человека в результате тесного контакта с кровью, выделениями, органами или иными жидкостями организма инфицированных животных, например шимпанзе, горилл, фруктовых летучих мышей, обезьян, лесных антилоп и дикобразов, обнаруженных мертвыми или боль-

ными во влажных лесах. Вирус Эбола распространяется от человека человеку при тесном контакте (поврежденных кожные покровы или слизистой оболочки) через:

- кровь или физиологические жидкости заболевшего лихорадкой Эболой или умершего от данного заболевания;
- предметы, загрязненные физиологическими жидкостями (такими как кровь, кал, рвота) заболевшего лихорадкой Эболой, или от умершего от нее пациента.

Медицинские работники нередко заражаются при оказании помощи пациентам с лихорадкой Эбола. Необходимо подчеркнуть, что погребальные обряды, которые включают в себя прямой контакт с телом умершего приводят к передаче вируса Эбола.

Инкубационный период составляет от 2 до 21 дня. Инфицированный вирусом Эболой человек не может распространять болезнь до момента появления симптомов. Симптомы лихорадки Эбола как правило наступают внезапно и включают в себя:

- лихорадку;
- слабость;
- мышечные боли;
- головную боль;
- боль в горле;

Затем присоединяются:

- рвота;
- диарея;
- сыпь;
- нарушения функций почек и печени;
- в ряде случаев, как внутренние, так и внешние кровотечения (например, кровоточивость десен, кровь в кале).

Максимум лихорадка достигает на 3-4 день и сохраняется на высоком уровне не менее 7 дней, затем разрешается лизисом. Продолжительность фебрильной фазы колеблется от 10 до 20 дней (в среднем 14-16 дней). У некоторых пациентов может иметь место повторный подъем температуры. На 4-5 день от начала заболевания состояние пациента обычно становится критическим, с крайней сонливостью и изменениями психологического статуса. Для многих характерны угрюмость, негативные или агрессивные бихевиоральные проявления. У некоторых пациентов появляются судорги, другие жалуются на парестезии. Нередко у пациентов, страдающих вирусной болезнью Эбола, отмечаются тяжелые спонтанные кровотечения, особенно респираторные и желудочно-кишечные. Практически у всех пациентов развивается миокардит.

При лабораторном исследовании определяется лейкопения, тромбоцитопения и повышение аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз. У некоторых пациентов развивается ДВС-синдром. У многих пациентов наблюдается протеинурия и олигоурия, в случаях летального исхода диагностируется почечная недостаточность.

Смерть, если она наступает, приходится обычно на 8-17 день, чаще на 8-9 день. У тех, кто остается в живых, период выздоровления носит затяжной характер и сопровождается потерей аппетита и массы тела, сильной усталостью и выпадением волос. У ряда пациентов отмечаются психические нарушения. У некоторых наблюдаются атрофия яичек, увеиты.

Уровень смертности при вирусной болезни Эбола составляет 90%. Тяжелые кровотечения, почечная и сосудистая недостаточность и выраженные мозговые расстройства являются характерными признаками, предшествующими гибели. Исключительно тяжелый характер носит заболевание у беременных женщин.

Нередко трудно отличить лихорадку Эбола от других инфекционных болезней (малярии, брюшного тифа, менингококковой инфекции). В связи с этим для подтверждения диагноза проводят следующие исследования:

- энзим-связывающий иммуносорбентный анализ с захватом антител (ELISA);
- тесты на выявление антигенов;
- реакцию нейтрализации;
- полимеразно цепную реакцию с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР);
- электронную микроскопию;
- выделение вируса в клеточных культурах.

При этом при выборе диагностических тестов принимается во внимание техническое оснащение лабораторий, уровень заболеваемости и распространенности болезни, а также социальные и медицинские последствия результатов тестирования. Применяются только тесты, прошедшие процедуру независимой международной оценки.

Для лабораторной диагностики используют:

- Цельную кровь от пациентов.
- Образцы ротовой жидкости собранные от скончавшихся пациентов или в случае, когда сбор крови не возможен.

Необходимо отметить, что образцы, взятые у пациентов с лихорадкой Эбола, представляют чрезвычайно высокую биологическую опасность.

В лечении пациентов с лихорадкой Эбола проводится регилрационная и дезинтоксикационная терапия.

У выздоровевших после лихорадки Эбола лиц наблюдается ряд осложнений, в том числе нарушение психического здоровья. Вирус Эбола может длительно сохраняться в некоторых физиологических жидкостях, включая сперму. В связи с этим лица, перенесшие лихорадку Эбола, нуждаются в комплексной поддержке для решения возникающих у них проблем медицинского и психосоциального характера, а также для минимизации риска дальнейшей передачи вируса Эбола.

У женщин, инфицированных во время беременности, вирус сохраняется в плаценте, околоплодной жидкости и эмбрионе. В случаях инфицирования женщин во время грудного вскармливания вирус выделяется из грудного молока. У небольшого количества пациентов перенесших лихорадку Эбола в

связи с репликацией вируса появляются симптомы болезни. Применение полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) позволило установить, что вирус Эбола может сохраняться в биологических жидкостях на протяжении более 9 месяцев после перенесенного заболевания. На основании указанных сведений ВОЗ предлагает следующие рекомендации: все лица, выжившие после лихорадки Эбола, и их половые партнеры должны проходить консультирование в целях соблюдения практики безопасного секса до получения дважды отрицательных результатов исследования семенной жидкости.

В борьбе со вспышками лихорадки Эбола опираются на комплекс мероприятий, включающий ведение пациентов, эпиднадзор и отслеживание контактов, качественную лабораторную службу, безопасные погребения и социальную мобилизацию.

В настоящее время с целью профилактики лихорадки Эбола применяется вакцина rVSV-ZEBOV.

### **10.3. Инфекции тропического пояса**

Тропический пояс - природный географический пояс Земли в Северном и Южном полушариях, расположенный в основном от 20<sup>0</sup> северной широты до 30<sup>0</sup> южной широты между субтропическим и субэкваториальными поясами. К странам тропического пояса относятся:

- Австралия (центральная часть).
- Северная Америка (Мексика, западные регионы Кубы).
- Южная Америка (Бразилия, Боливия, Парагвай, Перу, север Чили).
- Африка: (Алжир, Египет, Мавритания, Нигер, Ливия, Чад, Мали, Судан). Кроме того выделяют южный тропический пояс в Африке (Ангола, Намибия, Ботсвана и Замбия).
- Азия (Йемен, Индия, Саудовская Аравия, Оман).

В тропиках встречаются практически все болезни, регистрируемые в зоне умеренного климата, но есть и те, которые вне тропиков не распространены (тропические болезни). К тропическим болезням относят все болезни, которые распространены исключительно или главным образом в тропических зонах. Известно немало тропических неинфекционных болезней. Только в жарких странах встречаются болезни питания (квашиоркор) и крови (гемоглобинопатия), некоторые формы отравления растительными ядами (эпидемическая водянка Пакистана, гелиотропная болезнь Средней Азии), своеобразные новообразования (лимфома Беркитта в Африке), миокардио-фиброз. Однако на практике определение «тропические болезни» чаще применяется по отношению к инфекционным болезням, которые широко распространены в условиях жаркого и влажного климата, таким, как малярия, лейшманиоз, шистосомоз, онхоцеркоз, лимфатический филяриоз, болезнь Шагаса, африканский трипаносомоз, денге и др. Инфекций и инвазий, собственно тропических болезней, количественно не так много, но они причиняют значитель-

ный экономический ущерб. Это в большей степени желтая лихорадка, лихорадка денге, лихорадка паппатачи и некоторые другие тропические вирусные лихорадки, трипаносомозы (сонная болезнь в Африке и болезнь Шагаса в Центральной Америке), шистосомозы, анкилостомидозы, филяриидозы, дракункулез, лейшманиозы, фрамбезия, некоторые тропические микозы.

Инфекционная патология во многих тропических странах преобладает в структуре смертности. Преимущественно инфекционным и паразитарным заболеваниям подвержены дети. Если инфекция оставляет стойкий иммунитет, то болеют главным образом дети (кожный лейшманиоз, ряд арбовирусных инфекций). Кроме того, при ряде тропических инфекционных заболеваний в результате многократных реинфекций и суперинфекций между возбудителем и хозяином устанавливается равновесие, в связи с чем острые формы болезни регистрируются только у детей, а взрослые становятся носителями (малярия, ряд гельминтозов).

Клиническое течение инфекционных болезней характерных для стран умеренного пояса, в тропических странах нередко имеет существенное отличие. По этой причине некоторые из них долго не удавалось диагностировать, в связи с чем считалось, что в тропиках они вообще отсутствуют. Так, долгое время было загадкой отсутствие случаев дифтерии зева у местных жителей жарких стран, несмотря на то, что дети европейцев, проживающих в этих же странах, болели данной формой дифтерии. Иммунологические обследования местных жителей в Того и Нигерии показали наличие напряженного иммунитета к дифтерии у всех возрастных групп, кроме новорожденных. Стало очевидным что местное население интенсивно заражается дифтерией, но не через дыхательные пути. Оказалось, что в условиях тропиков, где дети практически не носят одежды и где очень тесен непосредственный контакт, дифтерия распространяется как инфекция кожи. Такая форма заболевания представляла трудности для диагностики, но обеспечивала эффективную иммунизацию населения.

Тяжелое течение и высокая летальность при кори (в Западной Африке называется «пожирательницей детей»), ветряной оспе, коклюше обусловлено рядом факторов, снижающих резистентность детей (белково-энергетическая, витаминная недостаточность, хронические инвазии). В тропических странах эти инфекции часто сочетаются с малярией, что резко ухудшает прогноз, особенно у маленьких детей.

Многократные заражения гельминтозами, в том числе такими, при которых человек является тупиковым хозяином, приводят к резкому повышению числа эозинофилов в крови. В связи с этим в тропиках эозинофилия порядка 10–20 % – обычное явление. Высокая интенсивность передачи инфекции повышает вероятность одновременного заражения несколькими видами возбудителей. Практически каждый житель тропиков поражен несколькими видами паразитов.

В XXI веке миграционная подвижность населения резко возросла. Это в свою очередь привело к феномену молниеносного распространения многих инфекционных заболеваний, способных поражать в короткие сроки населе-



ние стран и континентов. Большую роль в появлении новых эпидемиологических цепочек сыграло развитие туристских обменов, большая миграция населения из стран тропического пояса.

Необходимо отметить, что инфекционные болезни путешественников отличаются от «обычных» инфекционных заболеваний. Турист, посещающий местности, где высокая эпидемиологическая опасность, имеет высокий риск заражения инфекционным заболеванием. В тоже время наличие очагов инфекционных заболеваний не означает фатальной неизбежности заражения этими инфекциями при посещении эпидемиологически опасных мест. Возбудители инфекционных заболеваний характеризуются разной степенью вирулентности, зависящей от многих факторов. Однако во время путешествий, в изменяющихся условия повседневной жизни человека, риск заболевания какой-либо инфекцией существенно повышается. В свою очередь современные средства перемещения могут перенести заразившегося туриста практически в любую точку земного шара, где и будет зарегистрирован случай данного заболевания.

Стремительное появление новых инфекционных заболеваний, также как и распространение уже известных инфекций в значительной части случаев обусловлено повышенной мобильностью населения, и особенно с туризмом. Расширение туристских обменов создает реальную угрозу завоза в Республику Беларусь инфекций нехарактерных для страны. Сегодня достаточно популярными для туристов являются следующие регионы: Юго-Восточная Азия, Южная Центральная Азия, Карибский бассейн, Африка, Центральная Америка, Южная Америка. Таким образом, при возникновении у пациентов жалоб, указывающих на инфекционное заболевание, возникшее в ближайшие 6 месяцев после возвращения из-за рубежа, необходимо выяснить место пребывания туриста и на основании этого проводить обследование, учитывая частоту распространения в конкретном регионе того или иного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

### Основная:

1. Инфекционные болезни. Руководство / Под ред. В. М. Семенова. – М.: Мед. лит., 2014. – 496 с., ил.
2. Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. – «ЕЁ Медиа», 2012. – 336 с.
3. Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций : учебное пособие / авт. кол.: В. М. Цыркунов [и др.] ; под ред. В. М. Цыркунова. – Минск: Ассар, 2012. - 847 с.
4. Инфекционные болезни: учебное пособие для вузов / Е.П.Шувалова [и др.]; под общ. ред. Е.П. Шуваловой. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 783 с.
5. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. – Смоленск: МАКМАХ, 2013. – 480 с.

### Дополнительная:

6. Инфекционные болезни: учебник / под ред. акад. РАМН Н. Д. Ющука, проф. Ю. Я. Венгерова. 2-е изд.. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
7. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1008 с.
8. Семенов, В.М. Гемоконтактные вирусные инфекции / Семенов В.М., Жильцов И.В., Дмитраченко Т.И., Янковская Н.Н. Под общей редакцией В.М. Семенова // Минск: ООО «ДокторДизайн». – 2010 – 232 с.
9. Тропические инфекционные болезни. Этиотропная терапия: учеб. пособие / В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко ; Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2005. – 399 с.
10. Сепсис: диагностика и подходы к антибактериальной и поддерживающей терапии: учеб.-метод. пособие / И.А. Карпов [и др.]. – Минск: БГМУ, 2014. – 46 с.
11. Дифференциальная синдромальная диагностика в клинике инфекционных болезней: Учебно-методическое пособие / А.А. Самсон, А.П. Демчило, О.В. Кротков, Е.П. Кишкурно — Минск: БелМАПО, 2009. — 48 с.
12. Вирусные и бактериальные кишечные инфекции в общеврачебной практике : методическое пособие / Т. И. Дмитраченко и др. – Минск : Тирас-Н. – 2018. – 52 с.
13. Герпетические инфекции в общеврачебной практике : методическое пособие / В. М. Семенов и др. – Минск : Тирас-Н. – 2018. – 80 с.
14. Неотложные состояния и дифференциальная диагностика в клинике инфекционных болезней: учебное пособие / Под ред. Л.И. Ратниковой. – Челябинск: ГОУ ВПО «ЧелГМА», 2009. – 112 с.

### Нормативные правовые акты:

15. Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и

стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.08.2012 № 961.

16. Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с инфекционными и паразитарными болезнями: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.06.2006 № 484.

17. Об утверждении Алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с остро возникшей лихорадкой: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.12.2013 № 1246.

18. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения менингококковой инфекции»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.11.2012 № 174.

19. О мерах по улучшению оказания медицинской помощи пациентам с генерализованными формами менингококковой инфекции: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2009 № 337.

20. Клинический протокол «Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 41.

21. Об утверждении положения о порядке мониторинга проведения антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией, медикаментозной профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку, постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.11.2012 № 1359.

22. Антибактериальная терапия сепсиса: инструкция к применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 06.03.2014 № 001-0114.

23. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения острых кишечных инфекций»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.03.2012 № 31.

24. О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2015 № 1301.

25. Клинический протокол «Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку»: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.06.2018 № 59.

Учебное издание

Семенов Валерий Михайлович

# **Инфекционные болезни**

Учебное пособие

Редактор В.М. Семенов

Подписано в печать \_\_\_\_\_ г. Формат бумаги 64х84 1/16

Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ.л. \_\_\_\_\_. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_.

Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ № \_\_\_\_\_.

Издатель и полиграфическое исполнение

УО « Витебский государственный медицинский университет»

ЛП»023330/453 от 30.12.2013

Пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.